

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Gefäß-, Vizeral- und Kinderchirurgie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. M. Glanemann

**Der akute arterielle Gefäßverschluss
unter Berücksichtigung möglicher Einflussgrößen,
insbesondere dem Zusammenhang
mit einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von: Anna Elisabeth Karg, geb. Kayser

geb. am: 29. März 1982 in Freiburg i. Br.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	9
1.1	Geschichte der Gefäßchirurgie.....	9
1.2	Akuter arterieller Gefäßverschluss der Extremitäten.....	10
1.2.1	Begriffsdefinition	10
1.2.2	Epidemiologie.....	11
1.2.3	Krankheitsbild im Allgemeinen.....	12
1.2.4	Ätiologie	14
1.2.5	Diagnose und Klassifikation der arteriellen Verschlusskrankheit.....	16
1.2.6	Therapie	21
1.3	Heparin-assoziierte Thrombozytopenie (HIT).....	24
1.3.1	Vorgeschichte.....	24
1.3.2	HIT Typ I.....	25
1.3.3	HIT Typ II.....	25
1.4	Fragestellung	33
2	PATIENTEN UND METHODEN	34
2.1	Studiendesign und Datenerfassung	34
2.2	Biometrische Daten und allgemeine klinische Befunde	35
2.3	Hämatologie	37
2.4	Therapie und Kontrolle.....	39
2.5	Statistik	40
3	ERGEBNISSE	41
3.1	Patientenkollektiv	41

3.1.1	Alter und Geschlecht	41
3.1.2	Body-Mass-Index (BMI)	42
3.1.3	Lokalisation des Gefäßverschlusses	43
3.1.4	Nierenfunktion	44
3.1.5	Behandlungsverfahren (Lyse/OP).....	44
3.1.6	Thrombozyten-Werte.....	45
3.2	Behandlungserfolg und Abhängigkeit von Einflussgrößen	50
3.2.1	Behandlungserfolg in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	50
3.2.2	Behandlungserfolg in Abhängigkeit vom Verfahren	50
3.2.3	Behandlungserfolg in Abhängigkeit vom Patientenalter.....	52
3.2.4	Behandlungserfolg in Abhängigkeit vom BMI	52
3.2.5	Behandlungserfolg in Abhängigkeit von der Lokalisation	53
3.2.6	Behandlungserfolg in Abhängigkeit von der Nierenfunktion.....	54
3.2.7	Behandlungserfolg in Abhängigkeit von den Thrombozyten-Werten.....	55
3.3	Multivariate Analyse	61
3.4	HIT-Test (Heparin-induzierte Thrombozytopenie).....	63
3.4.1	HIT-Test in Abhängigkeit vom Behandlungsverfahren	63
3.4.2	Behandlungserfolg in Abhängigkeit vom HIT-Test	63
3.4.3	HIT-Test in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	64
3.4.4	HIT-Test in Abhängigkeit vom Patientenalter	64
3.4.5	HIT-Test in Abhängigkeit vom BMI	65
3.4.6	HIT-Test in Abhängigkeit von der Nierenfunktion.....	65
3.4.7	HIT-Test in Abhängigkeit von den Thrombozyten-Werten	66
4	DISKUSSION	69
4.1	Ergebnisse	70
4.1.1	Behandlungsverfahren und Behandlungserfolg.....	75

4.1.2	Einflussgrößen auf Behandlungserfolg.....	82
4.2	Rolle von Thrombozyten bei ALI	86
4.2.1	Thrombozyten	86
4.2.2	Heparin-assoziierte Thrombozytopenie (HIT)	89
4.3	Schlussfolgerung und Ausblick.....	92
5	LITERATURVERZEICHNIS.....	96
6	DANKSAGUNG	104

Zusammenfassung

Problemstellung: Der akute arterielle Gefäßverschluss (ALI; Acute Limb Ischemia) ist nach wie vor mit einer hohen Amputations- und Mortalitätsrate verbunden. Seit den 1990er Jahren hat sich zur Behandlung die lokale Lyse-Therapie etabliert, die in einigen Studien Vorteile gegenüber den operativen Verfahren erkennen ließ. Ziel dieser Untersuchung war es, die Ergebnisse der bisher vorliegenden Vergleichsstudien, die meist bereits länger zurücklagen, anhand eigener und aktuellerer Daten zu verifizieren.

Patienten und Methoden: Zu diesem Zweck wurden retrospektiv die Daten von 307 Patienten analysiert, bei denen im Zeitraum zwischen März 1999 und Dezember 2006 eine ALI aufgetreten war. Als Grundlage für die Datenerhebung dienten OP-Berichte, Patientenakten und Laborbefunde. Die Datenerfassung erfolgte in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie sowie im Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin der Universität des Saarlandes, Medizinische Fakultät Homburg. Die statistische Auswertung wurde mit SPSS vorgenommen.

Ergebnisse: In der Studiengruppe waren signifikant mehr Männer als Frauen vertreten (57,0 vs. 43,0 %; $p=0,014$). Das mittlere Alter der Männer war geringer als jenes der Frauen (64,1±12,7 vs. 69,6±15,5; $p<0,001$). Unabhängig davon war zwischen dem 40. und dem 80. Lebensjahr ein kontinuierlicher Anstieg der ALI-Häufigkeit zu beobachten. Das Lyse-Verfahren erwies sich als signifikant effektiver als die OP; Therapieversager (Amputation und/oder Tod) kamen unter Lyse seltener vor (7,2 vs. 27,0 %; $p<0,001$). Im Hinblick auf weitere mögliche Einflussgrößen ergab sich, dass adipöse Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung unterrepräsentiert waren. Davon abgesehen zeigte sich im Hinblick auf den BMI (Body-Mass-Index), dass sich die geringste Therapieversager-Quote nicht in der Gruppe der Normalgewichtigen, sondern bei den Patienten mit Übergewicht (ohne Adipositas) fand (12,9 vs. 25,8 %; $p=0,043$). Für andere Faktoren, wie Alter, Geschlecht oder Niereninsuffizienz konnte kein Einfluss auf den Behandlungserfolg festgestellt werden. Lediglich hinsichtlich der Thrombozyten konnte gezeigt werden, dass die Reduktion um mehr als 20 % (im Vergleich zu den übrigen Patienten mit einer Reduktion von 0 bis 20 %) mit einer höheren Therapieversager-Quote verbunden war (23,8 vs. 13,7 %; $p=0,035$). Dem Faktor Heparin-assoziierte Thrombozytopenie kam allerdings keine Bedeutung zu. Ein positiver ELISA-Test war nicht mit einer höheren Versager-Quote verbunden.

Unter den im Rahmen der univariaten Analyse als signifikant identifizierten Faktoren (Therapieverfahren, BMI, Lokalisation und Thrombozytenverminderung) erwiesen sich alle, außer der Lokalisation, im Rahmen der multivariaten Analyse als signifikante bzw. unabhängige Variablen. Der größte Einfluss kam hierbei dem Therapieverfahren zu (HR für Therapieversagen unter OP: 5,4 [95% CI 1,97-14,6] $p=0,001$).

Schlussfolgerung: Es konnte im Rahmen dieser Studie untermauert werden, dass die Lyse-Therapie gegenüber dem operativen Verfahren vor etwa 10 Jahren Vorteile aufwies. Ein direkter Vergleich zwischen den beiden Gruppen (endovaskuläre vs. offene Revaskularisation) verbietet sich allerdings, da die Gruppenzuordnung individuell erfolgte und nicht randomisiert war. Unabhängig davon kann vor dem Hintergrund älterer prospektiver Studien jedoch dennoch davon ausgegangen werden, dass die Lyse der OP überlegen war. Aktuell ist jedoch zu berücksichtigen, dass heute interventionelle Maßnahmen im Vordergrund stehen. Davon abgesehen sollte vor dem Hintergrund der nach wie vor hohen Amputations- und Mortalitätsraten die Prophylaxe stärker berücksichtigt werden. Ziel sollte es sein, die akuten Extremitäten-Ischämie durch frühzeitige Intervention zu vermeiden. Hier wäre auch an eine bessere Beratung und Versorgung der männlichen Patienten zu denken, die in nahezu allen ALI-Studien bisher überrepräsentiert sind. Der Heparin-assoziierten Thrombozytopenie (HIT) kam bemerkenswerterweise im Zusammenhang mit der ALI keine erkennbare Bedeutung zu. Vermutlich wurde in HIT in der Vergangenheit zahlenmäßig deutlich überschätzt, was mit der geringen Spezifität des ELISA-Test in Zusammenhang stehen dürfte.

Abstract

Background: Acute limb ischemia (ALI) is still related with high rates of amputation and mortality. Since the 1990th catheter-directed thrombolysis has been well established and some studies indicated advantages in comparison to surgical procedures. The purpose of this study was, to compare results from previous studies with more actual own data.

Patients and Methods: We retrospectively analysed the data of 307 patients presented with ALI between March 1999 and December 2006. Assessment was done by review of surgical reports, patient data files, and laboratory results. Data collection was done at Department of General, Visceral, Vascular, and Pediatric Surgery, as well as at Institute of Hemostaseology and Transfusion Medicine of *Universität des Saalandes, Medizinische Fakultät Homburg*. For statistical analysis the programm SPSS was used.

Results: The rate of male patients was significantly higher (57,0 vs. 43,0 %; $p=0,014$). Mean age of men was lower than mean age of women (64,1+12,7 vs. 69,6+15,5 years; $p<0,001$). A continuous increase of ALI was observed between patient age of 40 and 80 years. Lysis was significantly more effective than surgical procedure; failures (amputation and/or death) were significantly lower in lysis patients (7,2 vs. 27,0 %; $p<0,001$). With respect to further putative factors, it was apparent that obese patients were underrepresented in comparison with general population. The lowest failure rate was not found in normal weight patients, but in patients with overweight (without obesity) (12,9 vs. 25,8 %; $p=0,043$). However, age, gender or renal insufficiency did not alter failure rate. Only in respect to thrombocytes, it could be shown that reduction of more than 20 % (in comparison to patients with reduction between 0 and 20 %) was accompanied by higher failure rates (23,8 vs. 13,7 %; $p=0,035$). Nevertheless, there was no impact of heparin associated thrombocytopenia (HIT). Positive ELISA was not associated with higher failure rate. Three of the four significant factors from univariate analysis (therapeutic intervention, BMI, localisation, and thrombocyte reduction) were also significant and therefore independent variables in multivariate analysis. Only localisation was not.

Conclusion: It could be confirmed that lysis therapy (catheter directed thrombolysis) was more safe and effective than surgical treatment as shown in previous years (about 10 years ago). It should be noted that there was no randomisation in this study and there-

fore a comparison should only be made by precaution. Nevertheless, in view of more previous prospective studies it may be concluded that lysis was superior against operative intervention. However, it should be noted that today interventional strategies are favoured. Apart from this, with respect to still high rates of amputation and mortality, the value of prophylaxis should not be underestimated. It should be the aim of all strategies to avoid acute limb ischemia as far as possible. In that regard better informing of male patients were desirable since this patient group is overrepresented in nearly all ALI-Studies. Remarkably, Heparin associated thrombocytopenia was not recognizable associated with ALI in this study. Probably this was because HIT in past was overestimated. And as shown specificity of ELISA was low in identification of HIT.

1 Einleitung

1.1 Geschichte der Gefäßchirurgie

Die Anfänge der Gefäßchirurgie, wie wir sie heute kennen, lassen sich nicht genau rekonstruieren, gleichwohl aber doch erahnen: Zeugnisse der frühen Medizingeschichte erlauben Rückschlüsse insofern, als es Hinweise darauf gibt, dass bereits vor Beginn unserer Zeitrechnung chirurgische Maßnahmen am Gefäßsystem vorgenommen wurden. Diese dienten in erster Linie der Verhinderung und der Stillung von Blutungen [22]. Bereits Hippokrates (466-377 v. Chr.) erwähnte den positiven Nutzen von Druckverbänden bei blutenden Wunden [22].

Im 17. Jahrhundert wurde die Kunde über das Gefäßsystem ausgebaut. 1628 entdeckte insbesondere William Harvey dieses Feld der Medizin. Seine Kenntnisse wurden 1661 von Marcello Marphigi vervollständigt und ebneten den Weg für die moderne Gefäßchirurgie. 1856 postulierte Rudolf Virchow seine berühmte Trias: Demnach gibt es drei Gefäßveränderungen, welche das Auftreten eines Gefäßverschlusses begünstigen [24]:

1. Schäden an der Gefäßwand (Wandfaktor)
2. Erhöhte Viskosität des Blutes (Blutfaktor)
3. Verringerte Blutströmungsgeschwindigkeit (Strömungsfaktor)

Auch heute noch stellt dieses Postulat die Grundlage für viele thromboembolische Vorkommnisse dar.

Die ersten gefäßchirurgischen Eingriffe, die die Auswechslung eines Gefäßes, die Implantation von Kadavermaterial oder später die Transplantation eines Bypasses aus homologen Material beinhalteten, wurden zu Beginn des 20. Jahrhunderts beschrieben. Vor allem während des Ersten Weltkrieges konnte Ernst Jeger, der als Armeearzt in einem Kriegsverletztenlager in Russland eingesetzt war, die gefäßchirurgischen Kenntnisse vorantragen. Er führte zu dieser Zeit die erste Bypassoperation durch. Außerdem gelang ihm auch die erste Reimplantation eines durch Schussverletzung abgetrennten Armes, wel-

cher im Verlauf eine wohl gute Funktionalität aufwies. Jeger selbst starb 1915 30-jährig in russischer Kriegsgefangenschaft an Typhus [39].

Die ersten indirekten Revaskulierungsversuche an verschlossenen Gefäßen machten Ernst Unger und seine Mitarbeiter in den Jahren 1912 bis 1914. Sie verwendeten Blasenkathe-
ter zur Embolusentfernung [39]. Die heute benutzten Thrombektomiekatheter gehen auf
die Arbeit von Forgaty et al. im Jahre 1963 zurück [27].

Am 8. Juni 1947 wurde die „Society of Vascular Surgery“ in Atlantic City und damit der
erste professionelle Zusammenschluss von an Gefäßen operierenden Chirurgen gegrün-
det. 1977 schließlich wurde in der BR Deutschland die Gefäßchirurgie als eigenes Teilge-
biet der Chirurgie anerkannt.

1.2 Akuter arterieller Gefäßverschluss der Extremitäten

1.2.1 Begriffsdefinition

Der akute arterielle Gefäßverschluss von Extremitäten wird im Allgemeinen kurz als akute
Extremitäten-Ischämie bezeichnet. Im englischen Sprachraum findet sich dementspre-
chend der Terminus Acute Limb Ischemia (ALI). Klinisch handelt es sich um eine plötzliche
Unterbrechung der arteriellen Perfusion einer Extremität bzw. eines Extremitäten-
Abschnittes, wobei die betroffene Extremität vital bedroht ist (Amputationsgefahr) [18,
61].

Als akut wird der Gefäßverschluss nur dann bezeichnet, wenn die Symptomatik innerhalb
von zwei Wochen aufgetreten ist [13, 61]. Bei länger bestehenden schweren Durchblu-
tungsstörungen (Fontaine III und IV; ischämische Ruheschmerzen, trophische Störungen
bis Gangrän) spricht man von einer kritischen Extremitäten-Ischämie (CLI; Critical Limb
Ischemia). In beiden Fällen sind Maßnahmen zur raschen Revaskularisation erforderlich
[24].

1.2.2 Epidemiologie

Hinsichtlich der Häufigkeit der akuten Extremitäten-Ischämie (ALI) liegen einzelne epidemiologische Untersuchungen vor, die erkennen lassen, dass es sich um keine seltene Komplikation handelt.

Eine der größten epidemiologischen Analysen, wenn nicht die größte Analyse zu dieser Problematik überhaupt, stammt aus den USA, wobei es sich hier um eine retrospektive Erhebung handelt, die den Zeitraum 1998 bis 2007 umfasst. Insgesamt wurden in jener Dekade rund 670.000 Patienten wegen einer ALI stationär behandelt, wobei Bypass-Thrombosen in dieser Analyse jedoch explizit ausgeschlossen worden waren. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67 ± 14 Jahren, bei einem Viertel war eine PAVK bekannt. Altersadjustiert hatte sich eine Inzidenz von 23,3 pro 100.000 Personen ergeben. Da allerdings nur Patienten berücksichtigt sind, bei denen die untere Extremität betroffen war, ist diese Zahl etwas nach oben zu korrigieren [47].

Ein Jahr später wurde eine weitere US-amerikanische Studie publiziert, in der die Medicare-Daten zwischen 1998 und 2009 untersucht worden waren. Bemerkenswert ist, dass die Inzidenz an Krankenhausaufnahmen wegen ALI von 45,7 auf 26,0 pro 100.000 Personen gesunken war, was nach Auffassung der Autoren auf die Prophylaxe bzw. auf die frühzeitigere Therapie der Vorstadien zurückzuführen ist [4].

Eine höhere Inzidenz der ALI-bedingten Krankenhausaufnahmen ergab eine aktuelle Studie aus England, in der die Daten zwischen 2000 und 2011 ausgewertet worden waren. Die Inzidenz war in jenem Zeitraum von 60,3 auf 94,3 pro 100.000 angestiegen. Die Inzidenz der tatsächlich durchgeführten angiologischen Interventionen sank in jenem Zeitraum jedoch von 14,3 auf 12,4 pro 100.000 Einwohner (altersadjustiert) [84].

Die letztgenannten Zahlen der englischen Erhebung sind in etwa in Übereinstimmung mit den Angaben des TASC II-Reports (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II), in welchem die Daten verschiedener nationaler Einrichtungen, sowie Daten von regionalen Untersuchungen berücksichtigt wurden. Die Inzidenz wird in diesem Bericht mit ca. 14 pro

100.000 Einwohner pro Jahr angegeben [61]. Eine mit 13 pro 100.000 Personen fast ähnliche Inzidenz fand sich auch in einer schwedischen Studie aus den 1990er Jahren [7].

In Deutschland ist die Fallzahl der Patienten mit der Diagnose arterielle Embolie und Thrombose (ICD I74) zwischen 2005 und 2012 von 22 auf 27 pro 100.000 Einwohner in der Gesamtbevölkerung angestiegen. Bei den über 65-jährigen schwankte sie in diesem Zeitraum zwischen 90 und 93 pro 100.000 [25]. Einschränkend ist jedoch darauf hinzuweisen, dass der Diagnoseschlüssel I74 sich nicht zwingend nur auf akute Extremitäten-Ischämien (ALI) bezieht, sondern auch Fälle von CLI miteingeschlossen sein können.

1.2.3 Krankheitsbild im Allgemeinen

Der akute Verschluss von größeren arteriellen Gefäßen stellt grundsätzlich immer eine Notfallsituation dar, die eine umgehende medizinische Intervention erfordert. Eine plötzlich einsetzende Perfusionsstörung kann zwar spontan reversibel sein, sie kann jedoch unbehandelt auch zu Gewebeschädigungen führen, die im Extremfall eine Amputation der betroffenen Extremität erforderlich macht. Hinzu kommt, dass es sich grundsätzlich um eine lebensbedrohliche Situation handelt. Die Prognose ist hierbei abhängig vom Ausmaß der Ischämie und von deren Dauer [23, 37]. Eine wichtige Rolle spielen in diesem Zusammenhang auch Kollateralsysteme, die einerseits physiologischerweise vorliegen können, die sich andererseits aber auch infolge einer längerfristigen subakuten Zirkulationsstörung gebildet haben können, wie sie im Rahmen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) vorkommen. Da sekundär gebildete Kollateralen bei einem gesunden Gefäß fehlen, führt der akute Verschluss durch eine Embolie oft zur vollständigen Ischämie. Umgekehrt ist bei Vorliegen von sekundären Kollateralen im Falle des akuten Gefäßverschlusses noch eine Restdurchblutung vorhanden, so dass die Ischämie-Symptomatik nur inkomplett ist, was sich positiv auf die Prognose auswirken kann [57].

Neben den genannten Faktoren ist für das Ausmaß der Schädigung auch das jeweils betroffene Gewebe von Bedeutung. So beträgt die Ischämie-Toleranz der Haut etwa zwölf Stunden, währenddessen diese Toleranz bei Muskel- und Nervengewebe nur sechs bis

acht bzw. zwei bis vier Stunden beträgt. Dies bedeutet, dass bereits nach zwei Stunden irreversible Nervenschädigungen auftreten können, sofern eine vollständige Unterbrechung der lokalen Blutversorgung vorliegt und diese nicht rechtzeitig behoben wird [23, 75].

Die akute Form der Extremitäten-Ischämie wird im Allgemeinen gegenüber der PAVK abgegrenzt, da diese sich durch ihren eher chronischen Verlauf kennzeichnet. Zwar können in den höheren PAVK-Stadien durchaus ähnliche Symptome, wie zum Beispiel Ruheschmerz auftreten, eine akute Bedrohung der betroffenen Extremität liegt jedoch in der Regel nicht vor. Die Ausnahme hiervon bildet die sog. kritische Extremitäten-Ischämie, bei der es sich um eine derart weit fortgeschrittene PAVK handelt, dass eine Amputation nicht ausgeschlossen ist, sofern keine sofortigen Gegenmaßnahmen (Revaskularisation) ergriffen werden [23]. Die kritische Extremitäten-Ischämie stellt folglich eine Überschneidung zwischen akutem arteriellen Gefäßverschluss der Extremitäten und PAVK dar.

Führt also eine PAVK über die chronisch-progrediente arterielle Stenose zur kritischen Extremitäten-Ischämie, so kann aus Letzterer bei weiterem Fortschreiten bis zum kompletten arteriellen Verschluss eine akute Extremitäten-Ischämie werden [23] (Abb. 1). Insofern ist eine klare Abgrenzung zwischen PAVK und akuter Extremitäten-Ischämie nicht immer möglich.



Abb. 1: Patient männlich, 56 Jahre alt. Insulin abhängiger Diabetes mellitus und Nikotinabusus in der Anamnese. Akute Extremitäten-Ischämie mit beginnender Nekrose an den Zehen I-V links.

1.2.4 Ätiologie

Als Ursache des akuten arteriellen Gefäßverschlusses kommen im Wesentlichen zwei Faktoren in Frage: Die Embolie bzw. Thromboembolie und der akute thrombotische Verschluss als Folge einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK; pAVK) (Tab. 1). Die Thromboembolie ist hierbei mit etwa 70 % führend [37, 57], wobei es sich in diesen Fällen meist um kardiogene Embolien handelt, wie sie etwa im Rahmen eines Vorhofflimmerns oder in Folge eines Myokardinfarktes auftreten können. Für die übrigen 20 bis 30 % sind lokale Thrombosen verantwortlich, wie sie zum Beispiel im Rahmen einer obliterierenden Arteriosklerose oder bei Aneurysmen zu beobachten sind [23, 57].

Tab. 1: Ursachen akuter arterieller Gefäßverschlüsse der Extremitäten.

Ursache	Häufigkeit
70 bis 80 %	Embolie
davon 80 bis 90 %	Kardiale Embolie-Quelle* (zum Bsp. Thromboembolie bei Vorhofflimmern, Klappenersatz, Herzwand-Aneurysmen)
davon 10 %	Arterio-arteriell (zum Bsp. Thromboembolie aus Aortenbogen oder aus weiter distalen Aneurysmen)
davon 1 %	Veno-arteriell (paradox)
davon < 1 %	Sonderformen (zum Bsp. Luft-, Fett-, Tumor-, Fremdkörper-Embolie)
20 bis 30 %	Arterielle Thrombose
davon 80 bis 90 %	Arteriosklerose mit akuter Obliteration
davon 5 bis 10 %	Aneurysma (peripher bzw. lokal)
davon < 5 %	Sonderformen (zum Bsp. arterielle Kompressionssyndrome, Traumata, iatrogen (Kathether-Schaden, paraneoplastisch))

Quelle: [23, 57]

*Halter et al. (2003) wiesen darauf hin, dass 80 bis 90 % aller peripheren Embolien durch Thromben im linken Vorhof verursacht werden [37].

Sofern periphere Embolien auftreten, betreffen diese in den meisten Fällen die Extremitäten (70 %), wobei die unteren Extremitäten etwa fünfmal häufiger das Zielorgan sind [23]. Gemäß Callum und Bradbury sind die unteren Extremitäten sogar zehnmal häufiger betroffen [11]. Die übrigen 30 % beziehen sich auf das Gehirn (20 %) und die Organe bzw. die Viszeralgefäße (10 %) [23]. Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Embolie bzw. die Thromboembolie bei Patienten mit gesunden Gefäßen und krankem Herzen auftritt, wie dies von Halter et al. sinngemäß formuliert wurde [37]. Die arterielle Thrombose hingegen ist vielfach die Folge von krankhaft veränderten Gefäßen im Sinne einer PAVK, und diese wiederum ist oft die Folge des modernen Lebensstils mit Nikotinabusus, Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen, um die wichtigsten Faktoren zu nennen [20].

Nicht zu vergessen sind an dieser Stelle, dass von einem akuten arteriellen Gefäßverschluss selbstverständlich auch Bypässe betroffen sein können, die im Rahmen einer früheren Intervention angelegt wurden [13]. In diesem Zusammenhang scheint noch erwähnenswert, dass über 70 % der akuten Gefäßverschlüsse der unteren Extremitäten auf frühere angiologische Interventionen zurückzuführen sein können [46, 67].

In den letzten Jahren zeichnet sich ab, dass die Embolie zu Gunsten der Thrombose immer mehr an Bedeutung verliert, was unter anderem damit zusammenhängt, dass kardiale Risikofaktoren besser überwacht und therapiert werden. Gleichzeitig steigt die Häufigkeit der Patienten mit PAVK an, ferner auch die Zahl der vaskulären Eingriffe. So findet sich zum Beispiel bei Patlola und Walker die Angabe, dass Embolien nur noch für etwa 40 % der akuten Extremitätenverschlüsse verantwortlich sein sollen und somit nicht mehr die führende Ursache darstellen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Norgren et al. im TASC II-Report [61, 67].

1.2.5 Diagnose und Klassifikation der arteriellen Verschlusskrankheit

Da es sich beim akuten arteriellen Gefäßverschluss um eine Notfallsituation handelt und die Zeit im Hinblick auf die Prognose den wesentlichen Faktor darstellt, ist die Diagnose so schnell wie möglich zu stellen. Dies ist in den meisten Fällen anhand der Anamnese und des klinischen Befundes möglich. Von entscheidender Bedeutung sind vielmehr nach wie vor die sechs Symptome, wie sie bereits Mitte der 1950er Jahre von Pratt als die sog. 6 P's oder die P-Regel beschrieben worden sind [68] (Tab. 2).

Tab. 2: Klinische Symptome beim akuten Extremitäten-Gefäßverschluss.

Die 6 P's nach Pratt (1954)	
Symptom (Originalterminus)	Deutsche Übersetzung, sinngemäß
Pain	Schmerz
Pulslessness	Fehlender Puls (lokal)
Pallor	Blässe
Paresthesia	Missempfindungen (neuronal)
Paralysis	Muskelschwäche / Lähmung
Prostration	Allg. Erschöpfung bis Schock

Im Zusammenhang mit den oben beschriebenen Symptomen ist wichtig zu erwähnen, dass diese nicht alle vorliegen müssen. Die Gesamtheit aller sechs P's entspricht vielmehr dem kompletten Ischämiesyndrom [68, 75], wobei zum Beispiel der Schmerz bei Diabetes-Patienten durch eine periphere Neuropathie maskiert sein kann [23]. Der Schmerz kann auch dann fehlen, wenn es sich um eine komplette Ischämie handelt, die bereits zu massiven Nervenschädigungen geführt hat, so dass Schmerzsignale nicht mehr von peripher nach zentral übertragen werden [11]. Ferner ist erwähnenswert, dass die TASC-II-Arbeitsgruppe (Trans-Atlantic Inter-Society on Management of Peripheral Arterial Disease) bei Verdacht auf ALI unmittelbar nach Patientenaufnahme aufgrund der Ungenauigkeit der Palpation des Pulses eine Doppler-Untersuchung empfohlen hat. Diese Empfehlung hat auch Eingang in die weiter unten dargestellte Klassifikation nach Rutherford gefunden [61].

Um den akuten arteriellen Verschluss in vereinheitlichter Form klassifizieren zu können wurde im Jahr 1997 von Rutherford et al. eine verbindliche Stadieneinteilung vorgeschlagen, die heute auch vielfach Anwendung findet. Ziel war es hierbei, eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse im Rahmen von Studien gewährleisten zu können. Die Stadieneinteilung hat jedoch auch Bedeutung im Hinblick auf Art und Zeitpunkt der Therapie

sowie auf die Prognose. So sollte zum Beispiel bei motorischen und sensorischen Ausfällen eine umgehende Revaskularisation erfolgen [72]. In hochakuten Stadien (ab IIb) muss auf zeitaufwändigere diagnostische Maßnahmen verzichtet werden, da die unmittelbare Wiederherstellung des Blutflusses absolute Priorität hat und unverzüglich erfolgen sollte [20]. Im Stadium I oder IIa hingegen können Untersuchungen wie Farbduplex-Sonografie oder Angiografie (z.B. Kernspin-Angiografie) zweckmäßig sein, um Art und Umfang des Verschlusses genauer diagnostizieren zu können [13]. Im Stadium III ist eine Amputation meist die einzige primäre Therapieoption [32] (Tab. 3).

Tab. 3: Klassifikation der akuten Extremitäten-Ischämie nach Rutherford et al. [72].

Kategorie	Anmerkungen	Neurologischer Befund		Doppler-Signal**	
		Sensibilitätsverlust	Muskelschwäche	Arteriell	Venös
I. Lebensfähig*	Extremität nicht akut gefährdet	nein	nein	+	+
IIa. Begrenzt gefährdet	wiederherstellbar sofern ohne Verzögerung therapiert	gering (z.B. Zeh)	nein	-	+
IIb. akut/stark gefährdet	wiederherstellbar nur mittels sofortiger Revaskularisation	mehr als nur Zeh(en)	gering	-	+
III. Irreversibel	größere Gewebe- und/oder Nervenschädigungen unvermeidbar	ausgeprägt bis hin zur Anästhesie bzw. Empfindungslosigkeit	ausgeprägt bis hin zur Lähmung	-	-

*Lebensfähig bezieht sich auf das Gewebe der betroffenen Extremität bzw. die Überlebensfähigkeit der Extremität.

**Doppler-Signal: plus (+) = hörbar; minus (-) = nicht hörbar

Differentialdiagnostisch ist von Relevanz, ob es sich um eine Embolie oder eine Thrombose handelt, da im Falle einer eindeutig vorliegenden Embolie auf eine Angiografie verzichtet werden kann. Im Falle der Thrombose hingegen sollte das Ausmaß des Verschlusses oder der Verschlüsse mittels Angiografie ermittelt werden (Abb. 2), um die geeigneten Maßnahmen einleiten zu können [24]. Hinweise auf die Ursache der akuten Extremitäten-Ischämie liefern die anamnestischen und klinischen Befunde. Die Symptomatik bei einer Embolie ist meist sehr akut, da in der Regel hier neu gebildeten Kollateralen nicht vorlie-

gen; oft handelt es sich um eine Rutherford-Klassifikation IIb oder III. Bei einer Thrombose hingegen liegt meist auch eine PAVK vor, auf deren Basis sich Kollateralen gebildet haben können. Das Bild ist deshalb eher subakut und die Rutherford-Klassifikation entspricht oft dem Grad IIa [32] (Tab. 4).



Abb. 2: Becken und Bein-Angiografie der linken unteren Extremitäten.

Linkes Bild: Akuter Verschluss der A. femoralis superficialis. Pfeil markiert.

Rechtes Bild: Wiederanschluss im PII-Segment (A. poplitea) links, Pfeil markiert.

Tab. 4: Klinisch-anamnestische Symptome bei akuter Extremitäten-Ischämie.

	Symptome
Arterielle Embolie	Plötzlicher Schmerzbeginn (Minuten oder Stunden)
	Kontralateral periphere Pulse tastbar
	Häufig schwere Ischämie
	Hinweis auf mögliche Emboliequelle (z.B. kardial)
	Z. n. peripherer Embolie
Arterielle Thrombose	Subakuter Schmerzbeginn (meist innerhalb von Tagen)
	PAVK bekannt (z.B. Claudicatio intermittens)
	Atherosklerose-Risikoprofil (z.B. Diabetes, Hypertonie etc.)
	Z. n. arterieller Thrombose
	Z. n. Bypass-OP
	Z. n. PTA/Stent
	Aneurysma der A. poplitea/A.femoralis bekannt

Tabelle nach Eckstein und Naidoo et al. [24, 59]

Der Schweregrad bei der Embolie ist meist ausgeprägter und rasch progressiv, währenddessen die Thrombose eher weniger schwerwiegend ist, bei langsamer progredientem Verlauf [59]

Hinsichtlich der bildgebenden Diagnostik ist beim arteriellen Verschluss das Angio-CT-Abdomen- Becken und Beine als Goldstandard zu betrachten (Abb. 3). Alternativ kann jedoch auch eine Angiografie mittels Kernspin-Tomografie (MR-Angiografie) durchgeführt werden. Dies sollte jedoch nur Patienten bis zum Stadium IIa vorbehalten bleiben, da in höheren Stadien umgehende therapeutische Maßnahmen gefordert sind und der Zeitverlust durch die Diagnostik zu groß wäre [21]. Die Angiographie in DSA-Technik (Digitale Subtraktionsangiographie) ist bei gleichzeitig therapeutischer Absicht im peripheren Bereich einzusetzen.

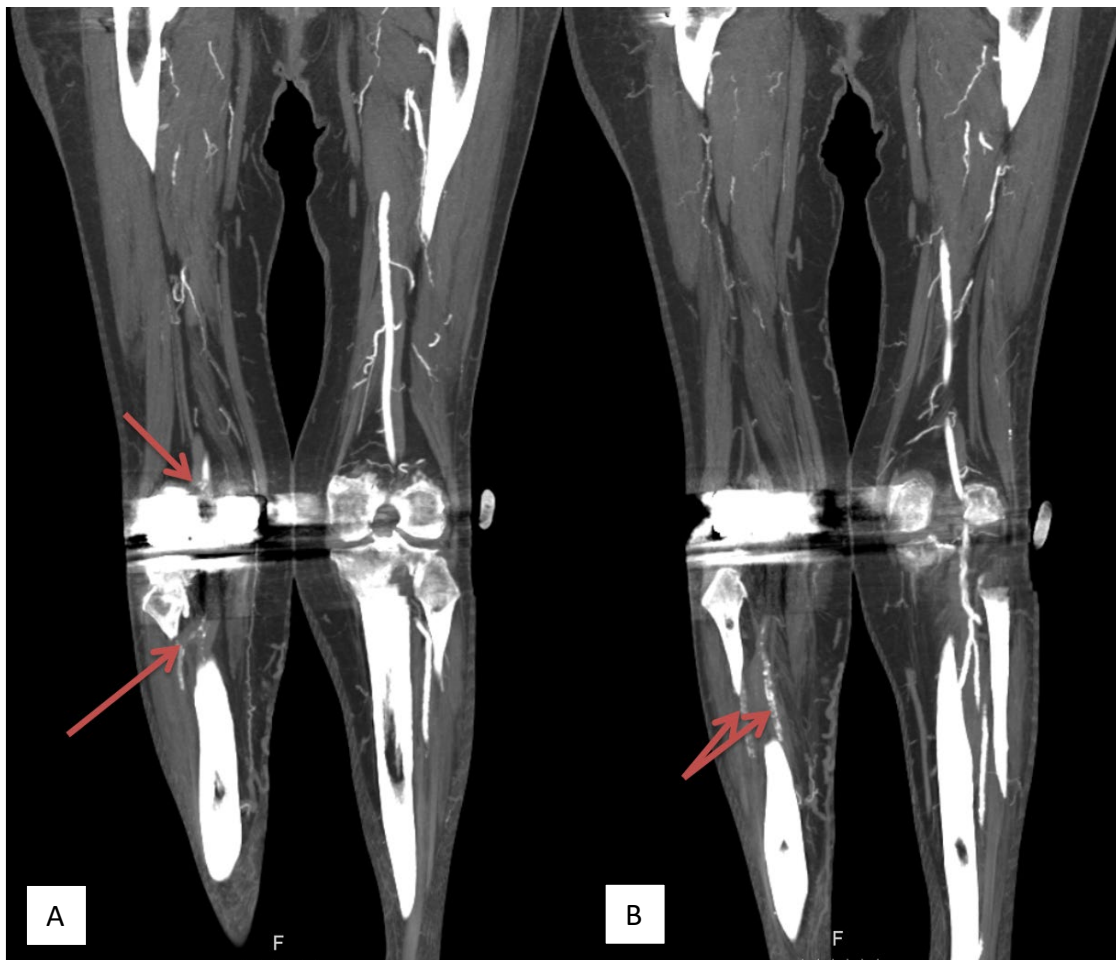


Abb. 3: Angio-Computertomographie (Abdomen, Becken, Beine).

(A) Akuter arterieller Verschluss rechts PI- bis PIII-Segment (A. poplitea); Pfeile markieren proximalen und distalen Thrombusbereich.

(B) Verschlussene Unterschenkel-Arterien (A. tibialis anterior und A. fibularis) links.

1.2.6 Therapie

Ganz allgemein gilt im Zusammenhang mit der akuten Extremitäten-Ischämie, dass es sich um eine akute Notfallsituation handelt, bei welcher der Faktor Zeit eine entscheidende Rolle spielt. Wenige Stunden können darüber entscheiden, ob eine Extremität gerettet werden kann, eine Amputation nicht mehr zu vermeiden ist oder der Patient im Behandlungsverlauf sogar verstirbt [59].

Damit die Durchblutung soweit als möglich verbessert wird, sollte die betroffene Extremität als Akutmaßnahme tief gelagert werden. Um Zirkulationsstörungen zu vermeiden muss außerdem für eine gute Polsterung gesorgt werden. Neben diesen allgemeinen Maßnahmen kann zur Verhinderung weiterer Thromben oder Embolien Heparin in intravenöser Form verabreicht werden. Nicht zu vergessen ist im Rahmen der Sofortmaßnahmen auch eine adäquate Analgesie [75].

Unabhängig davon sollten nach Möglichkeit alle Patienten mit Verdacht auf akute Extremitäten-Ischämie einem Gefäßspezialisten vorgestellt werden, damit dieser die passende Therapie-Entscheidung treffen kann und ggf. sofort eine Revaskularisierungs-Maßnahme einleitet [61].

Grundsätzlich kommen drei Formen zur Behandlung der akuten Extremitäten-Ischämie infrage, die allerdings auch kombiniert werden können: (1) Die endovaskuläre Entfernung des Verschlusses oder aber (2) die offene bzw. chirurgische Intervention [13, 24]. Die offene und interventionelle Therapie kann bei Mehretagenverschlüssen als Hybridoperation angeboten werden. Als dritte Option kann die systemische oder lokale Gabe über einen platzierten Lysekatheter mit Fibrinolytika durchgeführt werden [21].

Die endovaskuläre Revaskularisation wird mit einem Katheter durchgeführt, wobei Fibrinolytika (z.B. Urokinase oder rt-PA; recombinant tissue plasminogen activator) oder mechanische Instrumente zu Einsatz kommen können [13, 58]. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, den Embolus/Thrombus per Katheter durch Aspiration zu entfernen, wobei auch dieses Verfahren mit einer Thrombolyse kombiniert werden kann [59, 62]. Zu bedenken ist, dass jedes Verfahren mit Risiken einhergeht, die gegenüber dem Nutzen abgewogen werden müssen. So treten zum Beispiel bei der systemischen Fibrinolyse häufiger als bei anderen Verfahren Schlaganfälle oder schwerere Blutungen auf. Gemäß einer Auswertung verschiedener Studien muss bei etwa 8 % der Patienten mit schweren Hämorrhagien gerechnet werden; Schlaganfälle bzw. intrazerebrale Blutungen treten bei knapp 3 % auf. Dennoch wird, die richtige Indikation vorausgesetzt, das Verfahren als effektiv und hinreichend sicher betrachtet [83].

Hinsichtlich der chirurgischen Interventionen sind zusammenfassend folgende Verfahren zu nennen [59]:

- Transfemorale Embolektomie bzw. Thrombektomie mittels Fogarty-Katheter
- Intraoperative Thrombolyse
- Intraoperative Angioplastie und/oder Stent
- Vaskulärer Bypass
- Endarteriektomie mit Patch-Plastik
- Kombinierte (hybride) Verfahren

Zu beachten ist in allen Fällen, dass ausgeprägte Durchblutungsstörungen schwere metabolische Störungen und/oder eine Rhabdomyolyse auslösen können, die zum Beispiel zum akuten Nierenversagen führen können. Wichtig dabei ist, dass die systemischen Komplikationen auch nach Wiederherstellung der Durchblutung fortschreiten können, was als sog. Reperfusionsschaden bezeichnet wird [24, 77]. Die Häufigkeit für diese Komplikation wird mit ca. 7,5 % angegeben [67]. Das Risiko für einen solchen Reperfusionsschaden ist umso größer, je schwerer die Ischämie ist bzw. je ausgeprägter der dadurch bedingte Gewebeschaden ist. Da es sich um ein lebensbedrohliches Problem handelt, ist deshalb bei schwerem Weichteilschaden ggf. eine Amputation vorzunehmen, um das hohe Mortalitätsrisiko durch die Revaskularisation zu vermeiden [11, 67].

Insgesamt gilt es also zu beachten, dass es trotz oder sogar gerade wegen der Revaskularisation zu lokalen (Hyperperfusionssyndrom, Kompartmentsyndrom) und systemischen Komplikationen (Crushnieren Syndrom, akutes Nierenversagen) kommen kann, die potentiell lebensbedrohlich sind [21, 67]. Die lokalen Reaktionen bzw. Schwellungen können ggf. chirurgisch, etwa durch eine Fasziotomie beherrscht werden [11, 21].

Trotz der ständig verbesserten therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen ist nach wie vor mit einer relativ hohen Amputationsrate von 10 bis 30 % und einer Mortalitätsrate von 10 bis 25 % zu rechnen [59, 67].

1.3 Heparin-assoziierte Thrombozytopenie (HIT)

Heparin gehört im stationären Bereich zu den am häufigsten angewandten Antikoagulantien [33]. Wie oben ausgeführt, gehört die Behandlung mit Heparin auch zu den Akutmaßnahmen bei Patienten mit akuter Extremitäten-Ischämie (ALI; Acute Limb Ischemia). Paradoxerweise kann aber genau jenes Präparat Thrombosen (tiefe Beinvenen-Thrombosen) und Embolien auslösen. Dazu gehören auch arterielle Gefäßverschlüsse, wobei solche Verschlüsse meist zur akuten Extremitäten-Ischämie führen [5, 45].

1.3.1 Vorgeschichte

Erstmals Ende der 1940er Jahre wurde über die Beobachtung berichtet, dass es im Zusammenhang mit einer Heparin-Behandlung zu einer Verminderung der Thrombozytenzahlen bzw. einer Thrombozytopenie kommen kann [26]. Eine klinische Bedeutung wurde diesem Phänomen allerdings erst zuteil, als 10 Jahre später Weismann und Tobin über eine kleine Fallserie von Patienten berichteten, bei denen unter Behandlung mit Heparin arterielle Embolien sowie Thrombozytopenien aufgetreten waren. Fünf dieser Patienten verstarben, bei zwei weiteren wurde eine Amputation erforderlich [96]. Dass man der Thrombozytopenie zunächst keine Bedeutung beimaß, ist übrigens insofern erklärbar, als dass Heparin erst in den 1950er Jahren im klinischen Alltag an Bedeutung gewann [89]. Und auch die Fallserie von Weissmann und Tobin wurde erst dann etwas ernster genommen, als im Jahre 1964 Roberts et al. über eine ähnliche Fallserie (n=11) berichteten [70, 89]. Endgültig an Bedeutung gewann das Phänomen aber erst in den 1970er und 1980er Jahren [89]. Aufgrund der weißlichen Färbung der Thromben wurde 1979 von Towne der Begriff des ‚White Clot Syndroms‘ eingeführt [82]. Wenige Jahre später wurde das Phänomen schließlich als Heparin-induzierte oder Heparin-assoziierte Thrombozytopenie bezeichnet. Eine Differenzierung in Typ I und Typ II fand Anfang der 1980er Jahre statt [89]. Insgesamt betrachtet, handelt es sich bei der HIT also klinisch um ein vergleichsweise junges Phänomen. Systematische Untersuchungen dieser Pathologie fanden erst in den 1990er Jahren statt [89].

1.3.2 HIT Typ I

Bei der Heparin-assoziierten Thrombozytopenie Typ I handelt es sich um die relativ häufig vorkommende und spontan reversible Form [33]. Es ist ein harmloses Phänomen, das durch die Bindung des stark negativen Polysaccharids Heparin an Thrombozyten ausgelöst wird [35]. Unter therapeutischer Dosierung mit unfractioniertem Heparin (UFH) tritt die Thrombozytopenie bei etwa 25 % der Patienten auf, meist innerhalb der ersten ein bis zwei Tagen. Die Verminderung der Thrombozyten fällt mit meist weniger als 30 % dabei moderat aus, wobei sich die Werte trotz Weiterbehandlung spontan wieder normalisieren [33, 69].

1.3.3 HIT Typ II

Bei der HIT Typ II handelt es sich um eine immunologische Reaktion, bei der Heparin zu einer Antikörperbildung führt, die eine Aktivierung der Thrombozyten bewirkt. Konkret werden Antikörper gegen den Heparin-Plättchenfaktor-4-Komplex gebildet (PF4). Infolgedessen kommt es zur Aggregation der Thrombozyten bzw. zur Thrombenbildung, was wiederum durch den Verbrauch der Thrombozyten zur Thrombozytopenie führt [33, 73]. Das Phänomen tritt meist zwischen dem 5. und 14. Tag nach Beginn der Heparin-Therapie auf. Sofern der Patient allerdings sensibilisiert ist, d.h. wenn in den vergangenen drei Monaten eine Heparinbehandlung stattgefunden hat, kann die HIT II auch früher auftreten [54, 94]. Im Rahmen einer Studie konnte gezeigt werden, dass bei immunisierten Patienten die mediane Zeitdauer bis zum Auftreten der Thrombozytopenie bei nur 10,5 Stunden lag [94]. In besonderen Fällen kann die HIT II auch verzögert verlaufen. Die Symptome treten bei etwa 3 bis 5 % der HIT II-Patienten dann erst nach Entlassung und nach Absetzen der Heparintherapie auf (mit einer Latenz von bis zu 40 Tagen). Laborchemisch lassen sich bei diesen Patienten HIT-ähnliche Autoantikörper in hohem Titer nachweisen [5, 33, 93].

Die Häufigkeit der HIT Typ II ist in erster Linie davon abhängig, ob unfractioniertes Heparin (UFH) oder fraktioniertes bzw. niedermolekulares Heparin (NMH) zur Therapie oder Prophylaxe verwendet wurde. So tritt eine HIT II bei größeren chirurgischen Eingriffen (z.B. Hüftgelenks-Ersatz-OP) unter Verwendung von UFH (z.B. Liquemin®) mit einer Häufigkeit von bis zu 3 % auf, bei der Behandlung mit NMH sollen weniger als 0,1 % der Patienten von diesem Problem betroffen sein [30, 50, 95]. Eine aktuellere Auswertung verschiedener Studien (Cochrane-Review) kam zu dem Ergebnis, dass sich das Risiko für die Entwicklung einer HIT II um 76 % verringert, wenn die Patienten mit NMH behandelt werden [44]. Andere Autoren gehen für UFH von einer Inzidenz zwischen 1 bis 5 % und bis zu 0,8 % für NMH aus [98].

Neben der Art des Heparins ist die Inzidenz der HIT II auch von den Patienten bzw. den Indikationen oder Grunderkrankungen abhängig. Bei schwangeren Patienten oder bei Patienten unter Dialysetherapie tritt das Problem zum Beispiel vergleichsweise selten auf [33].

Andere Faktoren, die ein erhöhtes Risiko für die HIT II darstellen können sind gemäß Bartholomew [5]:

- UFH aus Rinderlunge > UFH aus Schweinedarm
- Längere Expositionsdauer
- Frauen > Männer
- Ältere Patienten > Jüngere Patienten
- Z. n. Traumata
- Chirurgische Interventionen > Medizinische Interventionen
- Behandlung > Prophylaxe

Kennzeichnend für die HIT II ist der meist abrupt auftretende Abfall der Thrombozyten, woraus sich auch die Bezeichnung Heparin-assoziierte Thrombozytopenie ableitet. Diese Thrombozytopenie tritt bei 85 bis 90 % der Patienten mit HIT II als erstes Symptom auf [73]. Vielfach wird ein Abfall um mehr als 50 % des Ausgangswertes beobachtet. In eini-

gen Fällen sinken die Thrombozytenzahlen jedoch nicht unter 150.000/ μ l, bleiben also noch im Bereich des Normalbefundes [88]. Problematisch bei der Diagnosestellung ist, dass bis zu 25 % der Patienten mit HIT II eine Thrombose entwickeln, noch bevor es zu einem relevanten Abfall der Thrombozyten gekommen ist [34, 95].

Das Problem bei dieser Form der Thrombozytopenie stellen nicht etwa Blutungen dar, wie man es grundsätzlich erwarten könnte, vielmehr liegt die Gefahr paradoxerweise in der Bildung von Thrombosen und Embolien. Das Risiko, im Rahmen einer HIT TYP II Gefäßverschlüsse zu entwickeln, liegt bei 50 bis 75 %. Wird hierbei, wie in der Vergangenheit geschehen, die Heparindosis erhöht, können schwerste Komplikationen auftreten [33].

Tritt eine HIT II auf, so erleiden etwa die Hälfte der Patienten eine venöse Thrombose oder eine Lungenembolie. Arterielle Verschlüsse kommen mit etwa 10 % seltener vor. Allerdings ist in solchen Fällen mit hohen Amputationsraten von 10 bis 20 % zu rechnen; die Mortalitätsrate liegt mit 5 bis 10 % (es finden sich auch Angaben bis zu 30 %) ebenfalls sehr hoch [2, 5, 43, 86].

Der Verdacht einer HIT II ergibt sich in allen Fällen, in welchen unter Behandlung mit Heparin eine Thrombozytose beobachtet wird. Es ist in diesen Fälle jedoch an eine Reihe möglicher anderer Ursachen zu denken [5]. Mögliche Differentialdiagnosen sind in der folgenden Tabelle dargestellt (Tab. 5).

Tab. 5: Differentialdiagnose der HIT Typ II.

Diagnose	Unterscheidungsmerkmale / Befunde
Pseudothrombozytopenie	Normale Thrombozytenwerte in Citratblut; Aggregate im Blutaussstrich
Nicht immunologische Heparin-assoziierte Thrombozytopenie	Nach ein bis zwei Tagen therapeutischer Antikoagulation mit UFH. Selten Thrombozytenwerte < 100 000/ μ L oder Abfall > 30 % (Ausschlussdiagnose, kein beweisender Test)
Massive Lungenembolie	Klinisch kaum von HIT zu unterscheiden, wenn sie 5 bis 14 Tage nach Beginn der Heparin-gabe auftritt
Verbrauchskoagulopathie/ Sepsis	Beginn oft schleichend, Blutungskomplikationen, Verbrauch von Gerinnungsfaktoren
Medikamenten-induzierte Thrombozytopenie	Meist 7 bis 20 Tage nach Therapiebeginn mit neuem Medikament. Thrombozytenwerte < 20 000/ μ L, Blutungskomplikationen
Autoimmunthrombozytopenie	Nicht assoziiert mit Heparin-gabe; Blutungskomplikationen
Diabetische Ketoazidose	Akute Thrombozytopenie mit Krankheitsbeginn
GP-IIb/IIIa-Inhibitor-induzierte Thrombozytopenie	Beginn innerhalb von 12 Stunden nach Gabe von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren; Thrombozytenwerte < 20 000/ μ L, Blutungskomplikationen (wichtige DD: Pseudothrombozytopenie)
Post-Transfusions-Purpura (PTP)	7 bis 14 Tage nach Transfusion von vorimmunisierten Patientinnen (> 95 % Frauen betroffen), Thrombozytenwerte < 20 000/ μ L, Blutungskomplikationen
Antiphospholipidsyndrom mit Thrombozytopenie	Nachweis von Lupusantikoagulanz und/oder Antikardiolipantikörpern, nicht mit Heparin-gabe assoziiert

Quelle: Greinacher [33]

Sofern sich klinisch der Verdacht auf eine HIT Typ II ergibt, sollte zunächst der HIT-Score nach Warkentin bestimmt werden, an dessen Entwicklung neben Warkentin auch Greinacher beteiligt war [87]. Sofern sich hierbei ein Punktwert von weniger als vier ergeben sollte, so kann die Verdachtsdiagnose weitgehend ausgeschlossen werden (Tab. 6). Bei höheren Werten sollte die Diagnose laborchemisch untermauert werden. Unabhängig davon muss die Heparinbehandlung sofort abgebrochen werden, d.h. die weiteren Untersuchungsergebnisse sollten nicht abgewartet werden [74].

Tab. 6: HIT-Score (HIT-4T-Score) nach Warkentin [87].

Kriterien für HIT- Verdacht (Die 4 Ts)	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Thrombozytopenie	niedrigster Wert > 20/nl und > 50% Abfall	niedrigster Wert 10-19/nl oder 30-50% Abfall	niedrigster Wert < 10/nl oder < 30% Abfall
Tag des Auftretens des Thrombozytenabfalls (Timing)	Tag 5-10 oder < 1 Tag bei früherer Heparintherapie (unter 30 Tagen)	unbekannt, aber könnte zu HIT passen bzw. > Tag 10 bzw. < 1 Tag bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30-90 Tage)	Tag < 4 (keine Heparintherapie in den letzten 2-3 Monaten)
Thrombosen und andere Komplikationen	gesicherte neue Thrombose, Hautnekrose, anaphylaktische Reaktion nach Heparininjektion	fortschreitende oder rezidivierende Thrombose, V.a. Thrombose (nicht bestätigt), nicht nekrotisierende Hautläsion	keine Komplikation
andere Gründe für Thrombozytenabfall (other causes)	keine	möglich	definitiv

Der HIT-Score hat einen hohen negativen Vorhersagewert; Patienten mit einem Score < 4 haben mit hoher Wahrscheinlichkeit keine HIT Typ II; liegt ein Score von 6 bis 8 vor, so ist in etwa der Hälfte der Fälle mit einer HIT II zu rechnen [53].

Neben dem HIT-Score kommt als weiterer klinisch-anamnestischer Vortest der HEP-Score (HIT Expert Probability) zum Einsatz, der von einer 26-köpfigen Expertengruppe entwickelt wurde. Er soll eine hohe Korrelation mit dem HIT-Score aufweisen, allerdings bisher noch nicht prospektiv evaluiert sein [15]. Aus letzterem Grund ist er für den klinischen Einsatz auch noch nicht empfohlen [98].

Was den HIT-Test betrifft, so ist dieser bei Intensivpatienten weniger aussagekräftig, weil bei diesem Patientengut Thrombozytopenien aus anderen Gründen, wie zum Beispiel durch Sepsis oder durch andere Medikamente induziert, häufiger auftreten [90, 98].

Für die weitergehende Diagnostik sind zwei grundsätzliche Laborverfahren verfügbar: (1) Funktionelle Tests, die seine Heparin-abhängige Aktivierung der Thrombozyten in Gegen-

wart von Patientenserum und verwendetem Heparin nachweisen, sowie (2) Antigen- oder Immuno-Assays, die IgG, IgM oder IgA-Antikörper nachweisen (ELISA). Im Verdachtsfall sollten idealerweise beide Verfahren zur Anwendung kommen [5, 16]. Sofern beide Tests positiv sind, kann die Diagnose als gesichert gelten, sind beide negativ, gilt der umgekehrte Schluss [2, 5]. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass die verfügbaren funktionellen Labortests kompliziert, teuer und bisweilen schwer zu interpretieren sind. Kein Test ist für sich alleine genommen beweisend [98].

Für die Labor-Diagnostik im Falle des Verdachtes auf HIT II kommt aktuell der HIPAA-Test (Heparin Induced Platelet Activation Assay) infrage. Bei diesem Assay handelt es sich um einen Test auf eine Heparin-assoziierte Thrombozyten-Aktivierung bzw. um einen funktionellen Test [52]. Ein weiteres funktionelles Verfahren ist der Serotonin-Freisetzungstest (SRA; Serotonin Release Assay). Bei beiden Verfahren wird zu den Thrombozyten eines gesunden Probanden zunächst Patienten-Serum und anschließend Heparin hinzugefügt. Im Falle der Freisetzung von Serotonin, infolge der Thrombozyten-Aggregation, liegt beim SRA der Verdacht auf eine HIT II vor [91].

Da die funktionellen Tests sehr anspruchsvoll sind und nur von wenigen spezialisierten Laboren durchgeführt werden, kommen in der Klinik zumeist ELISA-Tests zum Nachweis von Antikörpern zum Einsatz [73, 76]. Bei den Antigen-Tests ist allerdings zu beachten, dass nur ein kleinerer Teil der Patienten mit positivem Befund auch tatsächlich eine HIT II entwickelt (Thrombozytopenie und/oder Thrombose) [86]. Ohne die Berücksichtigung des klinischen Befundes ist der ELISA-Test folglich nur wenig aussagekräftig.

Therapeutisch ist bei der HIT II darauf zu achten, dass in der Anfangsphase keinesfalls mit Kumarinen (Warfarin, Phenprocoumon bzw. Marcumar®) behandelt wird, da in diesen Fällen Kumin-induzierte Mikrothrombosen auftreten können, die vornehmlich die Arterien der Extremitäten betreffen [52]. Davon abgesehen ist die Heparinbehandlung sofort abubrechen und die Antikoagulation mit einem anderen gerinnungshemmenden Medikament fortzusetzen. Hierbei kommt zum Beispiel Argatroban infrage, bei dem es sich um einen direkten Thrombin-Inhibitor handelt, der nur an das aktivierte Zentrum des Thrombins bindet [42, 74, 79]. Im weiteren Verlauf kann ggf. auf die orale Antikoagulation um-

gestellt werden, sofern die Thrombozytenwerte sich wieder normalisiert haben und sofern die entsprechende Indikation besteht. In diesem Fall sollte die Behandlung überlappend stattfinden, wobei empfohlen wird, Argatroban und das orale Antikoagulanz mindestens fünf Tage in Kombination zu verabreichen [74].

Das alleinige Absetzen von Heparin ohne eine alternative Antikoagulation wird nicht empfohlen; auch dann nicht, wenn (noch) keine thrombo-embolischen Komplikationen vorliegen [5, 92].

In der aktuellen S3-Leitlinie zur Prophylaxe und Therapie der venösen Thromboembolie wird im Hinblick auf die HIT Typ II empfohlen, dass „Heparin sofort abgesetzt und im Weiteren strikt vermieden und durch ein alternatives, sofort wirksames, nicht HIT Typ II auslösendes Antikoagulans ersetzt werden [muss]“ [3]. Konkrete Alternativen werden hierbei allerdings nicht benannt. Nach den Angaben von Schmitz-Rixen et al. wurden in einer früheren Leitlinien-Version aus dem Jahr 2010 neben Argatroban allerdings noch Hirudin und Danaparoid bei HIT II empfohlen [74]. Dies ist in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der ACCP (American College of Chest Physicians), die ebenfalls Argatroban und Danaparoid als effektive Alternativen betrachtet haben [51]. Allerdings ist Danaparoid in den USA zwischenzeitlich nicht mehr verfügbar [5].

Von der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA (Food and Drug Administration) wurden zur Behandlung der HIT II die Thrombin-Inhibitoren Argatroban und Lepirudin (rekombinante Form von Hirudin) empfohlen [5]. Die Produktion von Lepirudin wurde zwischenzeitlich allerdings vom Hersteller eingestellt, da unter anderem Anaphylaxien und Todesfälle im Zusammenhang mit diesem Präparat beobachtet worden waren [16]. Die FDA-Empfehlungen in ihrer Gesamtheit sind aus der folgenden Tabelle zu entnehmen (Tab. 7).

Tab. 7: Behandlungs-Richtlinien bei HIT II gemäß FDA.

1	Sofortiges Absetzen von Heparin (UFH oder NMH) bei HIT II-Verdacht.
2	Entfernung aller möglichen bzw. versteckten Heparin-Quellen.
3	Die endgültigen Laborergebnisse dürfen nicht abgewartet werden bzw. die HIT II-Therapie hat sofort zu beginnen.
4	Die alternative Antikoagulation sollte mittels eines direkten Thrombin-Inhibitors durchgeführt werden.
5	Warfarin (oder andere Kumarine) dürfen nicht eingesetzt werden, bevor die Thrombozyten auf mindestens 150.000/ μ l angestiegen sind.
6	Zu gegebenem Zeitpunkt soll Warfarin (oder andere Kumarine) überlappend mit der Initial-Therapie verabreicht werden, wobei die Überlappung mind. 5 Tage betragen soll; Es soll für mind. 2 aufeinanderfolgende Tage eine INR von $\geq 2,0$ erreicht werden.
7	Der Einsatz von Vena-Cava-Filtern soll vermieden werden.
8	Transfusionen von Thrombozyten sollen vermieden werden, es sei denn, es liegt eine akute Blutung vor.

Quelle: [5]

1.4 Fragestellung

Seit den 1990er Jahren hat sich bei Patienten mit akutem arteriellem Gefäßverschluss (ALI; Acute Limb Ischemia) als alternative Option zur chirurgischen Therapie die endovaskuläre Lyse etabliert, wobei jene wiederum im Laufe der letzten Jahre durch die kathetergestützte Thrombektomie ergänzt wurde. Anhand dreier weiter zurückliegender prospektiver Vergleichsstudien aus den 1990er Jahren ergaben sich Hinweise, die Vorteile der Lyse gegenüber den offenen Verfahren erkennen ließen. Weitere Studien dieser Art wurden allerdings zum Zeitpunkt der eigenen Untersuchung nicht mehr durchgeführt. Das Ziel war es deshalb, die Bedeutung der Lyse-Therapie anhand aktuellerer Daten darzustellen. Neben den Endpunkten Amputation, Mortalität und amputationsfreies Überleben galt das Interesse dabei auch Faktoren, die einen Einfluss auf diese Endpunkte haben könnten.

Folgende Fragen sollten im Rahmen dieser Studie geklärt werden:

1. Welches Verfahren ist effektiver im Hinblick auf den Ausgang (amputationsfreies Überleben): Lyse oder offene OP?
2. Welchen Einfluss haben die folgenden Faktoren auf den Ausgang der Therapie: Geschlecht, Alter, BMI, Lokalisation des Gefäßverschlusses, Niereninsuffizienz, Thrombozytenwerte (insbesondere Thrombozytenabfall)?
3. Welche Bedeutung kommt der Heparin-assoziierten Thrombozytopenie im Zusammenhang mit einer ALI zu und welchen Einfluss könnte diese auf den Ausgang von Lyse bzw. offener OP haben? Welche Rolle spielt der Thrombozytenabfall bei der HIT?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign und Datenerfassung

Bei der vorliegenden Untersuchung handelte es sich um eine retrospektive Studie, in deren Rahmen die Daten von 307 Patienten erfasst und ausgewertet wurden, bei denen zwischen März 1999 und Dezember 2006 ein akuter arterieller Gefäßverschluss diagnostiziert worden war. Die Datenerfassung erfolgte hierbei in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie sowie im Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin der Universität des Saarlandes, Medizinische Fakultät Homburg.

Als Grundlage für die Datenerfassung dienten Operationsberichte, Patientenakten, Laborberichte und Ambulanzkarten. Die Daten wurden primär mittels einer Excel-Tabelle erfasst und später zur Auswertung in einer SPSS-Datei übertragen.

2.2 Biometrische Daten und allgemeine klinische Befunde

Erfasst wurden zunächst die biometrischen Daten (Größe, Gewicht und Alter) sowie das Geschlecht der Patienten. Aus den beiden Variablen Größe und Gewicht wurde der BMI (Body Mass Index) nach folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körperlänge (m)} \times \text{Körperlänge (m)}}$$

Die Klassifizierung des Gewichts bzw. die Einteilung des BMI erfolgte nach den Vorschlägen der WHO in sechs Gruppen [6, 97] (**Tab. 8**).

Tab. 8: Klassifikation gemäß BMI gemäß WHO [97].

Klassifikation	BMI (kg/m ²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 - 24,9
Übergewicht	25 - 29,9
Adipositas Grad I	30 - 34,9
Adipositas Grad II	35 - 39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

Hinsichtlich der Klinik wurde die Lokalisation des Gefäßverschlusses sowie die Nierenfunktion erfasst. Bei der Lokalisation erfolgte die Einteilung in obere und untere Extremität. Auf eine weitere Differenzierung (rechts/links oder distal/proximal) wurde verzichtet.

Als klinischer Laborparameter wurde aus den Aktenbefunden die Nierenfunktion ausgewählt. Hierbei wurde der Kreatininwert in mg/dl erfasst. Daneben wurde die Variable ‚Niereninsuffizienz‘ in die Studiendatenbank aufgenommen. Die Frage der Niereninsuffizienz wurde hierbei vom Kreatininwert abhängig gemacht, wobei ab einem Wert von 1,4

mg/dl von einer Insuffizienz ausgegangen wurden. Kreatininwerte bis 0,8 mg/dl wurden als Normalbefund gewertet; Werte zwischen 0,9 und 1,3 mg/dl als grenzwertig.

Die Berücksichtigung der Nierenfunktion als Variable für diese Studie wurde deshalb vorgenommen, weil es im Zuge einer schweren Ischämie zu schweren Weichteilschäden mit der Folge einer Niereninsuffizienz kommen kann [23, 24, 77]. Ferner ist bekannt, dass Nierenfunktionsstörungen die Prognose der ALI negativ beeinflussen können [80].

2.3 Hämatologie

Da ein Schwerpunkt der Studie die Heparin-assoziierte Thrombozytopenie (HIT bzw. HIT Typ II) war, wurden alle verfügbaren Thrombozytenwerte in die Studiendatenbank übertragen. Im Allgemeinen lagen hierbei für alle Patienten Daten am Aufnahmetag sowie am ersten postoperativen Tag vor. Vielfach wurden routinemäßig oder bei Verdacht auf HIT auch weitere Thrombozytenmessungen vorgenommen. Insbesondere wurden zum Ausschluss einer HIT die Thrombozytenwerte zwischen dem 5. und 14. postoperativen Tag gemessen, so dass für die meisten Patienten eine Messreihe von mehreren Werten vorlag.

Aus den vorliegenden Thrombozytenwerten wurden folgende Parameter ermittelt:

- Thrombozytenwerte bei Aufnahme
- Minimalwerte
- Thrombozytenabfall (Aufnahmebefund vs. Minimalwert)

Aus den Thrombozytenwerten wurde jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Ferner der Median mit Minimal- und Maximalwert, um ggf. einen Vergleich mit anderen Studien zu gewährleisten.

Um Subgruppenvergleiche durchführen zu können (Gefäßverschluss in Abhängigkeit von den Thrombozyten) wurden folgende Einteilungen vorgenommen:

Die Thrombozytenwerte bei Aufnahme wurden in drei Gruppen gemäß folgender Definition eingeteilt:

- $< 150.000/\mu\text{l}$ (Thrombozytopenie)
- 150.000 bis 450.000/ μl (Normalbefund)
- $> 450.000/\mu\text{l}$ (Thrombozytose)

Die Minimalwerte der Thrombozyten wurden ebenfalls in drei Gruppen eingeteilt:

- bis 100.000/ μ l (starke Thrombozytopenie)
- > 100.000 bis 150.000/ μ l (leichte bis moderate Thrombozytopenie)
- > 150.000/ μ l (keine Thrombozytopenie)

Der Thrombozytenabfall wurde in vier Subgruppen eingeteilt:

- keine Änderung
- Abfall bis 20 % (leicht)
- Abfall > 20 bis 50 % (moderat)
- Abfall > 50 % (stark)

Bei den obigen Einteilungen handelte es sich um eigene Definitionen auf Basis allgemein üblicher Interpretationen, wie sie aus der Literatur und Laborlisten ersichtlich waren. Die Einteilungen wurden selbst gewählt, da sich in der Literatur keine einheitlichen Definitionen fanden. Für die Auswertung war dies jedoch ohne Belang, da hier die qualitativen Unterschiede von Bedeutung waren und nicht die rein quantitativen.

Sofern sich der Verdacht auf eine HIT ergeben hatte, wurde ein ELISA-Test durchgeführt. Der Verdacht lag konkret stets dann vor, wenn postoperativ eine thromboembolische Komplikation auftrat. Ferner auch dann, wenn ein stärkerer Thrombozytenabfall beobachtet wurde. Letzteres lag jedoch im Ermessen des behandelnden Arztes oder des Labors, welches ggf. eine entsprechende Empfehlung aussprach. Eine spezifische Definition hinsichtlich der Durchführung einer HIT-ELISA lag nicht vor.

Alle oben aufgeführten laborchemischen Untersuchungen wurden im klinikeigenen Zentrallabor (Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin) vorgenommen.

2.4 Therapie und Kontrolle

Ziel der Studie war es, offene Verfahren gegenüber der Lysetherapie zu vergleichen. Die Lyse wurde mittels Urokinase durchgeführt. Bei den offenen Verfahren handelte es sich im Allgemeinen um eine OP mit Embolektomie. In Einzelfällen kam hierbei auch ein Ballonkatheter zum Einsatz. Ferner wurde gelegentlich als Therapie eine Thrombendarteriektomie dokumentiert. Für die Auswertung wurde die Lysetherapie dem offenen Verfahren (OP mit Entfernung oder mechanischer Entfernung des Thrombus) gegenübergestellt.

Bei den Patienten wurde postoperativ regelmäßig eine Perfusionskontrolle mittels Pulsoximeter durchgeführt; bei entsprechendem Verdacht auch eine Kontrolle mittels Doppler-Sonografie. Die Nachbeobachtung erfolgte für die Dauer der postoperativen stationären Behandlung, die im Einzelfall sehr unterschiedlich war.

Wegen des grundsätzlichen Verdachts auf eine HIT wurde in allen Fällen auf eine Antikoagulation mit Heparin verzichtet, wobei die Behandlung mit Alternativen wie Argatroban oder Hirudin fortgeführt wurde. Im weiteren Verlauf fand eine Umstellung auf die orale Antikoagulation mit Marcumar® statt.

2.5 Statistik

Alle Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 22 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen) durchgeführt.

Quantitative Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben (in den meisten Fällen inkl. Median, Minimum und Maximum, um den Vergleich mit den Daten anderer Studien zu erleichtern). Sofern zweckmäßig wurde auch die absolute Zahl nebst Prozentwert mit aufgeführt.

Für den Vergleich zweier Mittelwerte (zum Bsp. Vergleich mittleres Alter: männlich vs. weiblich) kam der T-Test zur Anwendung, sofern es sich um normalverteilte Daten handelte. Im Falle nicht-normalverteilter Daten wurde als nicht-parametrisches Verfahren der Mann-Whitney-Test eingesetzt.

Die Überprüfung auf Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk-Test durchgeführt.

Einfache Zahlenvergleiche wurden mit dem Chi-Quadrat-Test vorgenommen (exakter Test nach Fischer).

Zur Überprüfung auf unabhängige Faktoren wurde eine multivariate Analyse (Binär logistische Regression) durchgeführt. Berücksichtigt wurden hierbei alle Einzelfaktoren, bei denen die univariate Analyse einen signifikanten Befund ergeben hatte.

Das Signifikanz-Niveau wurde in allen Fällen mit $p < 0,05$ festgelegt (zweiseitig).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Alter und Geschlecht

Im Rahmen dieser Studie konnten die Daten von insgesamt 307 Patienten ausgewertet werden. Der Anteil der Männer war etwas größer als jener der Frauen (57,0 vs. 43,0 %; $p=0,014$). Das mediane Alter der Patienten lag bei 69,0 Jahren ($66,5 \pm 14,2$), wobei die Spannweite von 15 bis 94 Jahren reichte. Die männlichen Patienten waren signifikant jünger als die weiblichen (Median: 66,0 vs. 73,5 Jahre; $p<0,001$) (Tab. 9).

Tab. 9: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten.

	Anzahl	Prozent	Mittelwert (Jahre)	SD	Median (Jahre)	Minimum (Jahre)	Maximum (Jahre)
Männlich	175	57,0*	64,1	12,7	66,0**	18	88
Weiblich	132	43,0*	69,6	15,5	73,5**	15	94
Gesamt	307	100	66,5	14,2	69,0	15	94

SD = Standardabweichung

* $p=0,014$ (Chi-Quadrat-Test); ** $p<0,001$ (Mann-Whitney-Test)

Mit ansteigendem Alter nahm auch der Anteil der Patienten zu, bei denen ein akuter Gefäßverschluss aufgetreten war. Erst bei den über 80-jährigen war wieder ein Rückgang zu verzeichnen. Insgesamt traten über 50 % der Gefäßverschlüsse bei den 61 bis 80-jährigen Patienten auf ($25,4 + 29,0 \% = 54,4 \%$) (Abb. 4).

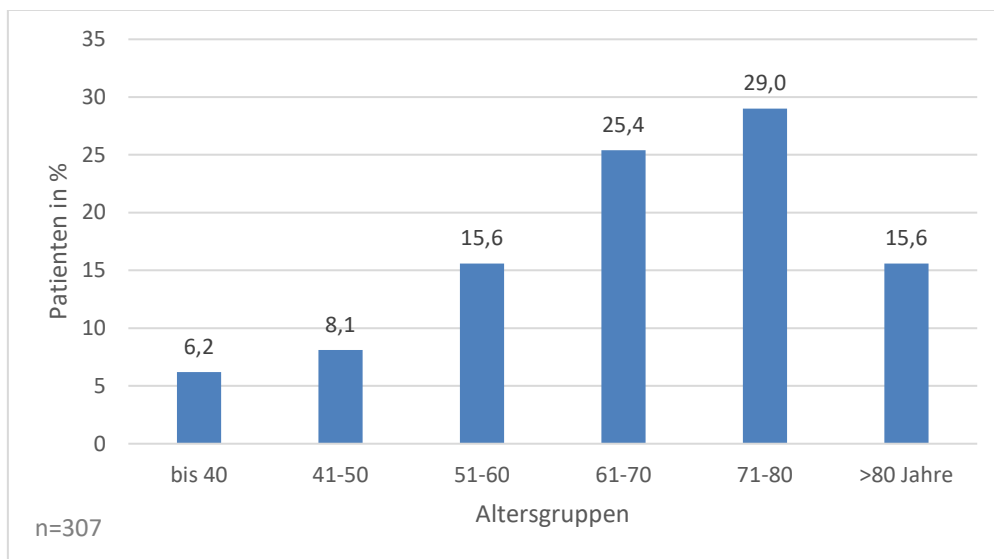


Abb. 4: Altersverteilung der Patienten in Gruppen.

3.1.2 Body-Mass-Index (BMI)

Bei 229 der 307 Patienten lagen Angaben zu Körperlänge und Gewicht vor, so dass der Body-Mass-Index (BMI) errechnet werden konnte. Der mittlere BMI lag bei $25,9 \pm 4,4$ kg/m², wobei kein geschlechtsspezifischer Unterschied festzustellen war (Tab. 10).

Tab. 10: Body-Mass-Index (BMI) der Patienten in kg/m².

	Anzahl	Mittelwert (kg/m ²)	SD	Median (kg/m ²)	Minimum (kg/m ²)	Maximum (kg/m ²)
Männlich	129	25,9*	3,9	25,8	14,0	38,0
Weiblich	100	26,0*	4,9	25,7	13,8	41,9
Gesamt	229	25,9	4,4	25,7	13,8	41,9

SD = Standardabweichung

*nicht signifikant: $p=0,870$ (T-Test)

In der folgenden Säulengrafik ist die Verteilung des BMI in Gruppen dargestellt. Die meisten Patienten wiesen entweder Normalgewicht (38,9 %) oder Übergewicht auf (40,6 %). Die Gruppe der Patienten mit Adipositas stellte nur einen Anteil von 16,1 %, wobei die meisten dieser Patienten eine Adipositas vom Grad I aufwiesen (13,1 %) (Abb. 5).

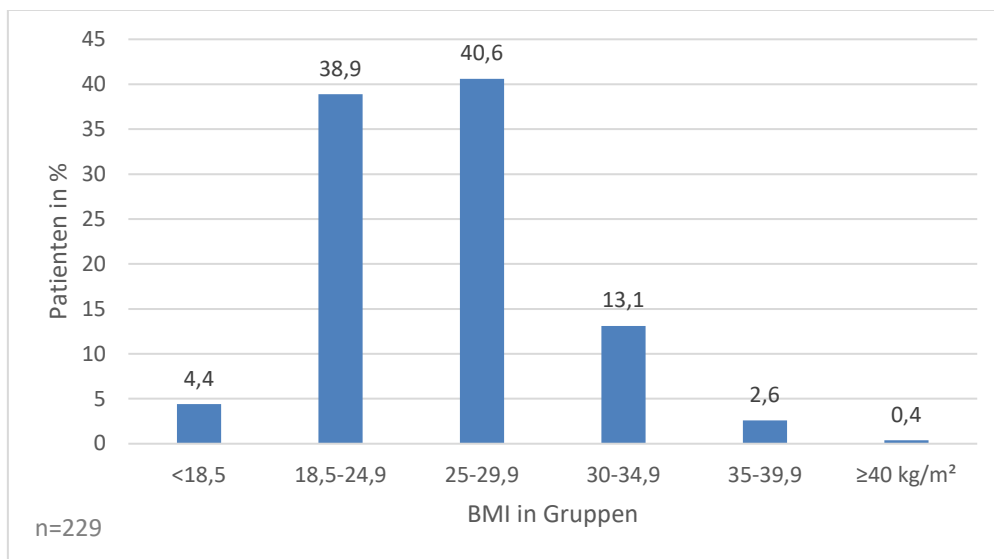


Abb. 5: Body-Mass-Index (BMI) in Gruppen (WHO-Einteilung).

<18,5 = Untergewicht; 18,5-24,9 = Normalgewicht; 25-29,9 = Übergewicht; 30-34,9 = Adipositas Grad I; 35-39,9 = Adipositas Grad II; ≥40 = Adipositas Grad III (Einteilung gemäß WHO; Angaben in kg/m²).

3.1.3 Lokalisation des Gefäßverschlusses

Die untere Extremität war deutlich häufiger vom akuten Gefäßverschluss betroffen als die obere (89,3 vs. 10,7 %; $p < 0,001$). Ein geschlechtsspezifischer Unterschied konnte nicht festgestellt werden (Tab. 11).

Tab. 11: Betroffene Extremität (obere vs. untere).

	Obere Extremität		Untere Extremität	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Männlich (n=170)	15	8,8*	155	91,2*
Weiblich (n=130)	17	13,1*	113	86,9*
Gesamt (n=300)	32	10,7	268	89,3

*nicht signifikant: $p=0,261$ (Chi-Quadrat-Test; exakter Test nach Fischer)

Obere Extremität (n=32) vs. untere Extremität (n=268): $p < 0,001$ (Chi-Quadrat-Test)

3.1.4 Nierenfunktion

Die durchschnittliche Kreatininkonzentration im Serum war bei den männlichen Patienten etwas höher als bei den weiblichen, wobei allerdings keine statistische Signifikanz hinsichtlich dieser Differenz vorlag ($1,40 \pm 1,32$ vs. $1,15 \pm 0,79$; $p=0,154$) (Tab. 12).

Tab. 12: Durchschnittliche Kreatininkonzentration der Patienten in mg/dl.

	Anzahl Patienten	Kreatininkonzentration in mg/dl				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Männlich	165	1,40*	1,32	1,0	0,3	9,2
Weiblich	127	1,15*	0,79	1,0	0,4	5,4
Gesamt	292	1,29	1,12	1,0	0,3	9,2

SD = Standardabweichung; *nicht signifikant: $p=0,154$ (Mann-Whitney-Test);

Referenzen: normal: bis 0,8 mg/dl; grenzwertig: 0,9-1,3 mg/dl; erhöht: >1,4 mg/dl.

In der Gesamtgruppe lag die Rate der Patienten mit dokumentierter Niereninsuffizienz bei 38,1 %. Ein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten konnte nicht festgestellt werden (Tab. 13).

Tab. 13: Häufigkeit einer Niereninsuffizienz**.

	Niereninsuffizienz ja		Niereninsuffizienz nein	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Männlich (n=153)	62	40,5*	91	59,5*
Weiblich (n=120)	42	35,0*	78	65,0*
Gesamt (n=273)	104	38,1	169	61,9

*nicht signifikant: $p=0,381$ (Chi-Quadrat-Test; exakter Test nach Fischer)

**Wie die Niereninsuffizienz definiert wurde, ging aus den Unterlagen im Einzelnen nicht hervor.

3.1.5 Behandlungsverfahren (Lyse/OP)

Als primäres Verfahren zur Entfernung der Thrombose kam signifikant häufiger die OP als die Lyse zum Einsatz (63,8 vs. 36,2 %; $p<0,001$). Dies galt gleichermaßen für männliche

und weibliche Patienten. Ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied lag nicht vor (Tab. 14).

Tab. 14: Häufigkeit des Behandlungsverfahrens (Lyse/OP).

	Lyse		OP	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Männlich (n=175)	68	38,9	107	61,1
Weiblich (n=132)	43	32,6	89	67,4
Gesamt (n=307)	111	36,2*	196	63,8*

*Lyse (n=111) vs. OP (n=196): $p < 0,001$ (Chi-Quadrat-Test)

Anders als das Geschlecht, das keinen signifikanten Einfluss auf die Wahl des Behandlungsverfahrens hatte, zeigte sich, dass die Lyse-Patienten signifikant jünger waren als die OP-Patienten ($62,4 \pm 34,4$ vs. $68,8 \pm 14,2$; $p < 0,001$) (Tab. 15).

Tab. 15: Behandlungsverfahren in Abhängigkeit vom Patientenalter.

	Anzahl Patienten	Patientenalter in Jahren				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Lyse	111	62,4	13,4	64,0*	18	86
OP	196	68,8	14,2	71,0*	15	94
Gesamt	307	66,5	14,2	69,0	15	94

SD = Standardabweichung

* $p < 0,001$ (Mann-Whitney-Test)

3.1.6 Thrombozyten-Werte

Die durchschnittlichen Thrombozyten-Zahlen bei Aufnahme lagen in der Gesamtgruppe bei $250.900 \pm 130.800/\mu\text{l}$ (Median: $231.000/\mu\text{l}$). Beim Geschlechtervergleich zeigte sich, dass die männlichen Patienten im Mittel signifikant geringere Werte aufwiesen als die weiblichen (235.000 ± 87.600 vs. $271.900 \pm 119.000/\mu\text{l}$; $p = 0,009$) (Tab. 16).

Tab. 16: Durchschnittliche Thrombozyten-Zahlen der Patienten bei Aufnahme.

	Anzahl Patienten	Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$)				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Männlich	163	235,0	87,6	221,0	71	560
Weiblich	124	271,9	119,0	252,5	77	828
Gesamt	287	250,9	103,8	231,0	71	828

SD = Standardabweichung

*p=0,009 (Mann-Whitney-Test)

In der folgenden Säulengrafik sind die Thrombozyten-Werte bei Aufnahme in drei Gruppen dargestellt. Dabei wurde für Werte unterhalb $150.000/\mu\text{l}$ eine Thrombozytopenie angenommen, für Werte zwischen 150.000 und $450.000/\mu\text{l}$ ein Normalbefund und für Werte von mehr als $450.000/\mu\text{l}$ eine Thrombozytose. In den meisten Fällen (84,7 %) lag demgemäß bei Aufnahme der Patienten ein Normalbefund vor (Abb. 6).

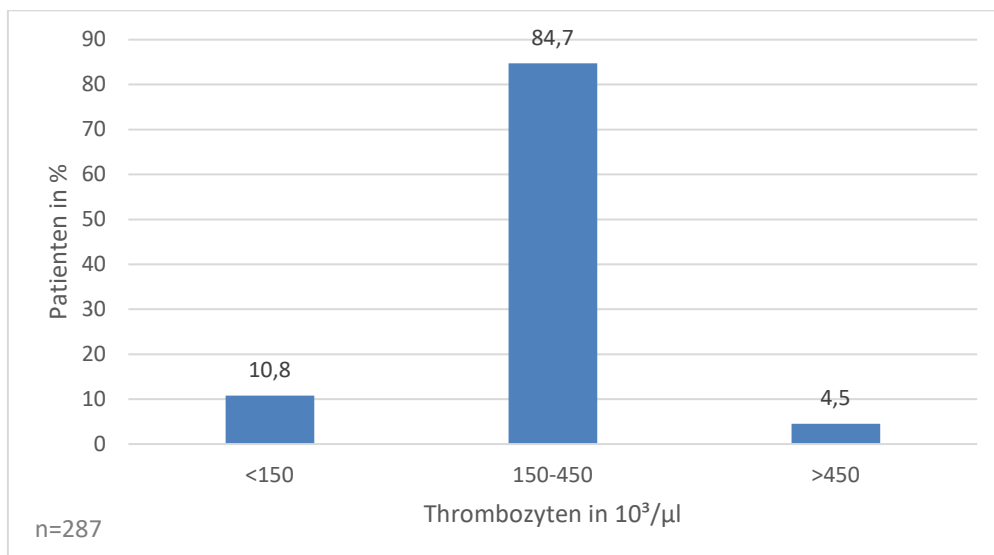


Abb. 6: Thrombozyten bei Aufnahme in 3 Gruppen.

Thrombozytopenie vs. Normalbefund vs. Thrombozytose

Zur Dokumentation des Thrombozyten-Abfalls sind in der folgenden Tabelle die mittleren Minimalwerte dargestellt. In der Gesamtgruppe lag der durchschnittliche Minimalwert bei $179.600 \pm 82.200/\mu\text{l}$ (Median: $173.000/\mu\text{l}$). Tendenziell war der Befund bei den männlichen Patienten etwas geringer als bei den weiblichen, wobei die statistische Signifikanz knapp verfehlt wurde (168.800 ± 65.900 vs. $193.100 \pm 98.000/\mu\text{l}$; $p=0,065$) (Tab. 17).

Tab. 17: Durchschnittliche Thrombozyten-Werte der Patienten (Minimalwerte).

	Anzahl Patienten	Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$)				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Männlich	162	168,8**	65,9	171,0*	29	444
Weiblich	125	193,1**	98,0	180,0*	14	631
Gesamt	287	179,6	82,2	173,0	14	631

SD = Standardabweichung

*nicht signifikant: $p=0,065$ (Mann-Whitney-Test)

**T-Test: $p=0,016$ (Cave! Keine Normalverteilung bei den weiblichen Patienten)

In der folgenden Säulengrafik sind die Minimalwerte der Thrombozyten in drei Gruppen dargestellt, wobei Werte bis $100.000/\mu\text{l}$ als stark bis moderat vermindert betrachtet wurden, Werte zwischen 100.000 und $150.000/\mu\text{l}$ als leicht vermindert und Werte von mehr als $150.000/\mu\text{l}$ als normal. Es zeigte sich, dass etwa zwei Drittel der Patienten (64,1 %) während des Behandlungsverlaufes keine Thrombozytopenie entwickelten. Bei etwa einem Fünftel (20,9 %) lag eine geringe Thrombozytopenie vor, bei den übrigen 15 % eine starke bis moderate Form.

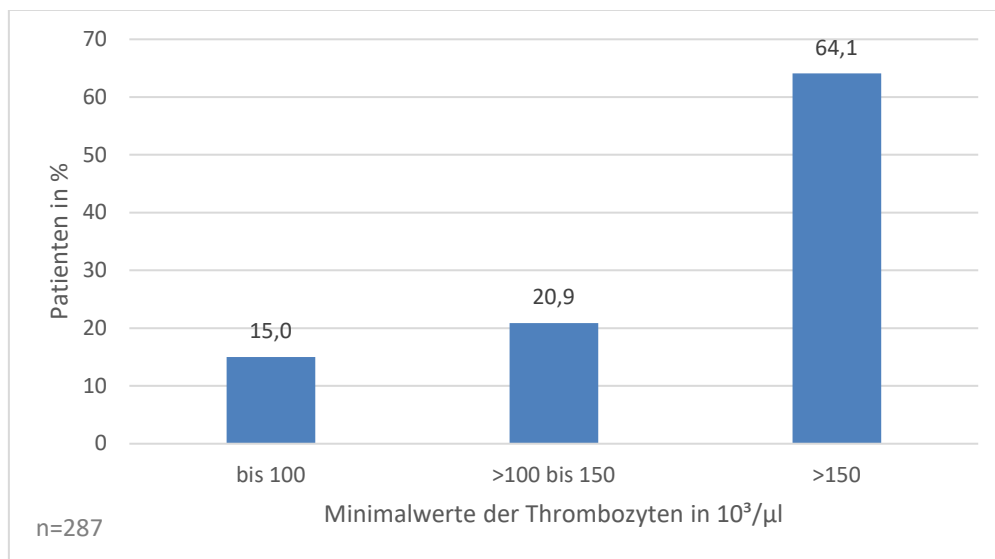


Abb. 7: Minimalwerte der Thrombozyten in drei Gruppen.

Stark bis moderat vermindert vs. leicht vermindert vs. nicht vermindert

Unabhängig davon, dass bei etwa zwei Drittel der Patienten keine Thrombozytopenie beobachtet wurde, war bei fast allen Patienten ein mehr oder minder stark ausgeprägter prozentualer Abfall der Thrombozyten aufgetreten. Unveränderte Thrombozyten-Werte fanden sich bei lediglich 8,8 % der Patienten. Zu einem starken Abfall von mehr als 50 % war es allerdings nur in 12 % der Fälle gekommen (Abb. 8).

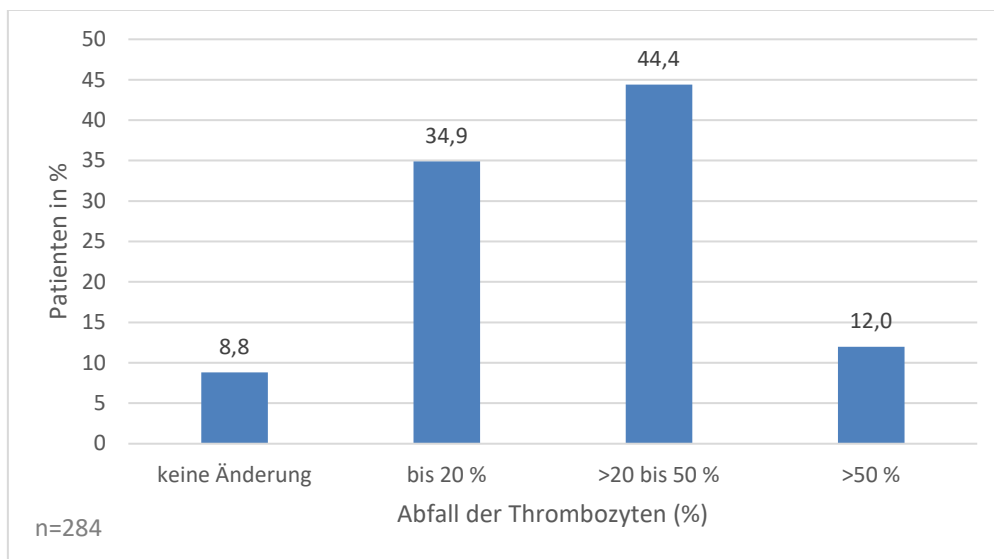


Abb. 8: Prozentualer Abfall der Thrombozyten (Aufnahmebefund vs. Minimalwert).

3.2 Behandlungserfolg und Abhängigkeit von Einflussgrößen

3.2.1 Behandlungserfolg in Abhängigkeit vom Geschlecht

In den meisten Fällen (80,1 %) konnte ein positiver Behandlungserfolg verzeichnet werden (amputationsfreies Überleben). Bei den übrigen 19,9 % der Patienten war entweder eine Amputation erforderlich geworden (7,5 %), die Patienten waren verstorben (9,5 %) oder beide Ausgänge waren aufgetreten (Amputation und Tod) (2,9 %). Geschlechtsspezifische Unterschiede lagen hierbei nicht vor. Der etwas häufiger beobachtete negative Ausgang bei den Männern war statistisch nicht signifikant (20,6 vs. 18,9 %; $p=0,774$) (Tab. 18).

Tab. 18: Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit vom Geschlecht.

	Behandlung erfolgreich		Beh. nicht erfolgreich	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Männlich (n=175)	139	79,4*	36	20,6*
Weiblich (n=132)	107	81,1*	25	18,9*
Gesamt (n=307)	246	80,1	61	19,9

Beh. nicht erfolgreich = Amputation und/oder Tod

*nicht signifikant: $p=0,774$ (Chi-Quadrat-Test; exakter Test nach Fischer)

3.2.2 Behandlungserfolg in Abhängigkeit vom Verfahren

Signifikant weniger Patienten wurden einer Lyse unterzogen wurden als einer OP (n=111 vs. 196; $p<0,001$). Gleichzeitig erwies sich die Lyse als effektiver. Der Anteil der *nicht* erfolgreich behandelten Patienten lag nach Lyse-Therapie bei 7,2 % und nach operativem Eingriff mit 27 % fast viermal höher ($p<0,001$) (Tab. 19).

Tab. 19: Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit vom Verfahren.

	Behandlung erfolgreich		Beh. nicht erfolgreich	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Lyse (n=111)**	103	92,8*	8	7,2*
OP (n=196)**	143	73,0*	53	27,0*
Gesamt (n=307)	246	80,1	61	19,9

Beh. nicht erfolgreich = Amputation und/oder Tod

*p<0,001 (Chi-Quadrat-Test; exakter Test nach Fischer)

**p<0,001 (Chi-Quadrat-Test)

In Analogie zum negativen Behandlungserfolg wurden bei den Lyse-Patienten weniger Amputationen notwendig (4,5 vs. 13,8 %; p=0,011). Ferner traten deutlich weniger Todesfälle nach Lyse auf, als nach OP (3,6 vs. 17,3 %; p<0,001) (Tab. 20 und Tab. 21).

Tab. 20: Notwendigkeit einer Amputation in Abhängigkeit vom Verfahren.

	Keine Amputation		Amputation	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Lyse (n=111)	106	95,6*	5	4,5*
OP (n=196)	169	86,2*	27	13,8*
Gesamt (n=307)	275	89,6	32	10,4

*p=0,011 (Chi-Quadrat-Test; exakter Test nach Fischer)

Tab. 21: Mortalität in Abhängigkeit vom Verfahren.

	Nicht verstorben		Verstorben	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Lyse (n=111)	107	96,4*	4	3,6*
OP (n=196)	162	82,7*	34	17,3*
Gesamt (n=307)	269	87,6	38	12,4

*p<0,001 (Chi-Quadrat-Test; exakter Test nach Fischer)

3.2.3 Behandlungserfolg in Abhängigkeit vom Patientenalter

Das Alter der Patienten hatte keinen bedeutsamen Einfluss auf den Erfolg der Behandlung. Erfolgreich Behandelte waren zwar im Mittel etwas jünger, die Differenz erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (66,0±14,6 vs. 68,3±13,0 Jahre; p=0,263) (Tab. 22).

Tab. 22: Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit vom Patientenalter.

Beh.-Erfolg	Anzahl Patienten	Patientenalter in Jahren				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
ja	246	66,0	14,6	68,0*	15	94
nein	61	68,3	13,0	70,0*	35	91
Gesamt	307	66,5	14,2	69,0	15	94

SD = Standardabweichung; Beh. nicht erfolgreich = Amputation und/oder Tod

*nicht signifikant: p=0,263 (Mann-Whitney-Test)

3.2.4 Behandlungserfolg in Abhängigkeit vom BMI

Im Hinblick auf den BMI (Body-Mass-Index) zeigte sich, dass Patienten mit Übergewicht (BMI = 25 bis 29,9 kg/m²) deutlich seltener einen negativen Behandlungsausgang (Amputation und/oder Tod) aufwiesen als Normalgewichtige oder Adipöse. Während nur 12,9 % der Übergewichtigen *nicht* erfolgreich behandelt werden konnten, lag diese Quote bei den Normalgewichtigen mit 25,3 % fast doppelt so hoch (p=0,043); bei den Adipösen lag

die Quote gegenüber den Übergewichtigen sogar fast dreimal höher ($p=0,006$). Nicht statistisch signifikant war die Differenz zwischen Normalgewichtigen und Adipösen (25,3 vs. 35,1 %; $p=0,286$) (Tab. 23).

Tab. 23: Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit vom BMI (Body-Mass-Index).

Gewichtsgruppen (BMI-Einteilung)	Behandlung erfolgreich		Beh. nicht erfolgreich	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Normalgewicht (n=99)	74 [66]	74,7* [74,2]	25 [23]	25,3* [25,8]
Übergewicht (n=93)	81	87,1*	12	12,9*
Adipositas (n=37)	24	64,9*	13	35,1*
Gesamt (229)	179	78,2	50	21,8

Beh. nicht erfolgreich = Amputation und/oder Tod

Normalgewicht = BMI bis 24,9 kg/m² (beinhaltet n=10 Pat. mit Untergewicht bzw. BMI < 18,5 kg/m²);

in eckiger Klammer sind die Werte für das tatsächliche Normalgewicht angegeben (BMI = 18,5 bis 24,9 kg/m²)

Übergewicht = BMI von 25 bis 29,9 kg/m²; Adipositas = BMI > 30 kg/m²

* $p=0,012$ (Chi-Quadrat-Test)

Übergewicht vs. Adipositas: $p=0,006$ (Chi-Quadrat-Test; exakter Test nach Fischer)

Normalgewicht vs. Adipositas: $p=0,286$ (Chi-Quadrat-Test; exakter Test nach Fischer)

Normalgewicht vs. Übergewicht: $p=0,043$ (Chi-Quadrat-Test; exakter Test nach Fischer)

3.2.5 Behandlungserfolg in Abhängigkeit von der Lokalisation

Bei den meisten Patienten (89,3 %) war die untere Extremität vom Gefäßverschluss betroffen, wie weiter oben bereits dargestellt. Gleichzeitig waren die Eingriffe hier auch erfolgreicher. Behandlungsversager wurden nur etwa halb so oft wie an der oberen Extremität beobachtet (18,3 vs. 34,4 %; $p=0,031$) (Tab. 24).

Tab. 24: Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit von der Lokalisation.

Betroffene Extremität	Behandlung erfolgreich		Beh. nicht erfolgreich	
	Anzahl	%	Anzahl	%
obere (n=32)	21	65,6*	11	34,4*
untere (n=268)	219	81,7*	49	18,3*
Gesamt (n=300)	240	80,0	60	20,0

Beh. nicht erfolgreich = Amputation und/oder Tod

nicht signifikant: $p=0,058$, (Chi-Quadrat-Test; exakter Test nach Fischer)

Chi-Quadrat-Test nach Pearson: $p=0,031$

3.2.6 Behandlungserfolg in Abhängigkeit von der Nierenfunktion

Wie in der folgenden Tabelle dargestellt, hatte die mittlere Kreatininkonzentration keinen signifikanten Einfluss auf den Behandlungserfolg, wenngleich Patienten mit negativem Ausgang einen etwas höheren Durchschnittswert aufwiesen ($1,51 \pm 1,25$ vs. $1,24 \pm 1,08$ mg/dl; $p=0,357$) (Tab. 25).

Tab. 25: Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit von der Kreatininkonzentration.

Beh.-Erfolg	Anzahl Patienten	Kreatininkonzentration bei Aufnahme in mg/dl				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
ja	234	1,24	1,08	1,00*	0,3	9,2
nein	58	1,51	1,28	1,00*	0,5	6,5
Gesamt	292	1,29	1,12	1,00	0,3	9,2

SD = Standardabweichung; Beh. nicht erfolgreich = Amputation und/oder Tod

*nicht signifikant: $p=0,357$ (Mann-Whitney-Test)

Eine Niereninsuffizienz lag bei gut einem Drittel der Patienten vor (38,1 %). Einen statistisch signifikanten Einfluss auf den Ausgang der Behandlung hatte dies jedoch nicht (Tab. 26).

Tab. 26: Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit von einer Niereninsuffizienz.

Niereninsuffizienz	Behandlung erfolgreich		Beh. nicht erfolgreich	
	Anzahl	%	Anzahl	%
ja (n=104)	82	78,8*	22	21,2*
nein (n=169)	137	81,1*	32	18,9*
Gesamt (n=273)	219	80,2	54	19,8

Beh. nicht erfolgreich = Amputation und/oder Tod

nicht signifikant: $p=0,655$ (Chi-Quadrat-Test; exakter Test nach Fischer)

3.2.7 Behandlungserfolg in Abhängigkeit von den Thrombozyten-Werten

Zu niedrige ($<150.000/\mu\text{l}$) oder zu hohe Thrombozyten-Werte ($>450.000/\mu\text{l}$) bei Aufnahme der Patienten hatten keinen negativen Einfluss auf den Ausgang der Behandlung. Vielmehr fand sich die höchste Quote der Behandlungsversager bei den Patienten mit Normalwerten (150.000 bis $450.000/\mu\text{l}$); diese lag bei 21,8 % und damit deutlich höher als bei den beiden andern Subgruppen mit weniger als 10 %. Allerdings waren die Differenzen zwischen den drei Subgruppen nicht statistisch signifikant (Tab. 27).

Tab. 27: Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit von den absoluten Thrombozyten-Zahlen bei Aufnahme.

Ausgangswerte der Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$)	Behandlung erfolgreich		Beh. nicht erfolgreich	
	Anzahl	%	Anzahl	%
<150 (n=31)	28	90,3*	3	9,7*
150 bis 450 (n=243)	190	78,2*	53	21,8*
>450 (n=13)	12	92,3*	1	7,7*
Gesamt (n=287)	230	80,1	57	19,9

Beh. nicht erfolgreich = Amputation und/oder Tod

*nicht signifikant: $p=0,149$ (Chi-Quadrat-Test)

Das obige Ergebnis spiegelte sich auch beim Vergleich der durchschnittlichen Thrombozyten-Werte bei Aufnahme wider. Ein signifikanter Einfluss auf den Behandlungserfolg konnte nicht festgestellt werden. Die mittleren Thrombozyten-Werte lagen in beiden Subgruppen auf ähnlichem Niveau (Tab. 28).

Tab. 28: Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit von den mittleren Thrombozyten-Werten bei Aufnahme.

Beh.-Erfolg	Anzahl Patienten	Thrombozyten-Werte bei Aufnahme in $10^3/\mu\text{l}$				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
ja	230	249,2	105,6	231,0*	77	828
nein	57	258,0	96,0	237,0*	71	540
Gesamt	287	250,9	103,8	231,0	71	828

SD = Standardabweichung; Beh. nicht erfolgreich = Amputation und/oder Tod

*nicht signifikant: $p=0,417$ (Mann-Whitney-Test)

Ebenfalls keinen erkennbaren Einfluss auf den Behandlungserfolg hatten die Minimalwerte der Thrombozyten. Zwar wiesen Patienten mit Normalwerten ($>150.000/\mu\text{l}$) die geringste Versagerquote auf, die Unterschiede zu den anderen beiden Subgruppen waren jedoch gering und statistisch nicht signifikant (Tab. 29).

Tab. 29: Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit von den Thrombozyten-Minimalwerten.

Minimalwerte der Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$)	Behandlung erfolgreich		Beh. nicht erfolgreich	
	Anzahl	%	Anzahl	%
bis 100 (n=43)	34	79,1*	9	20,9*
>100 bis 150 (n=60)	47	78,3*	13	21,7*
>150 (n=184)	151	82,1*	33	17,9*
Gesamt (n=287)	232	80,8	55	19,2

Beh. nicht erfolgreich = Amputation und/oder Tod

*nicht signifikant: $p=0,775$ (Chi-Quadrat-Test)

Das obige Ergebnis spiegelte auch beim Vergleich der mittleren Minimalwerte wider. Patienten mit negativem Behandlungserfolg wiesen nur geringfügig niedrigere Durchschnittswerte auf als erfolgreich behandelte Patienten (176.900 vs. $180.200/\mu\text{l}$; $p=0,725$) (Tab. 30).

Tab. 30: Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit von den mittleren Thrombozyten-Minimalwerten.

Beh.-Erfolg	Anzahl Patienten	Thrombozyten-Minimalwerte in $10^3/\mu\text{l}$				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
ja	232	180,2	84,1	174,5*	59	396
nein	55	176,9	74,2	169,0*	59	366
Gesamt	287	179,6	82,2	173,0	14	631

SD = Standardabweichung; Beh. nicht erfolgreich = Amputation und/oder Tod

*nicht signifikant: $p=0,725$ (Mann-Whitney-Test)

Die geringste Quote der nicht erfolgreichen Behandlung hatte sich bei jenen Patienten ergeben, bei denen keine Verminderung der Thrombozyten-Werte aufgetreten war (negativer Ausgang: 12,0 %), gefolgt von den Patienten mit einer leichten Verminderung bis zu 20 % (negativer Ausgang: 14,1 %). Eine etwa doppelt so hohe Versager-Quote fand sich bei den Patienten mit einer Thrombozyten-Verminderung zwischen 20 und 50 % (negativer Ausgang: 26,2 %). Die Unterschiede zwischen den Subgruppen erreichten allerdings nur tendenziell eine statistische Signifikanz ($p=0,078$) (Tab. 31).

Tab. 31: Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit von der prozentualen Verminderung der Thrombozyten (Ausgangswert vs. Minimalwert).

Prozentuale Verminderung der Thrombozyten	Behandlung erfolgreich		Beh. nicht erfolgreich	
	Anzahl	%	Anzahl	%
keine Änderung (n=25)	22	88,0*	3	12,0*
>0 bis 20 % (n=99)	85	85,9*	14	14,1*
>20 bis 50 % (n=126)	93	73,8*	33	26,2*
>50 % (n=34)	29	85,3*	5	14,7*
Gesamt (n=284)	229	80,6	55	19,4

Beh. nicht erfolgreich = Amputation und/oder Tod

*nicht signifikant: $p=0,078$ (Chi-Quadrat-Test)

Da, wie oben gezeigt, in der Subgruppe der Patienten mit Thrombozyten-Verminderungen von mehr als 50 % nur fünf Behandlungs-Versager beobachtet wurde, und dies einen Einfluss auf den statistischen Befund haben könnte, wurden aus den obigen vier Subgruppen zwei Subgruppen gebildet, um dadurch die absoluten Zahlen zu erhöhen und die statistische Signifikanz besser beurteilen zu können. Hierbei zeigte sich, dass ein moderater bis starker Abfall der Thrombozyten von mehr als 20 % tatsächlich mit einer deutlich größeren Versager-Quote verbunden war, verglichen mit einem nur leichten Abfall von bis zu 20 % (23,8 vs. 13,7 %; $p=0,035$) (Tab. 32).

Tab. 32: Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit von der prozentualen Verminderung der Thrombozyten (Ausgangswert vs. Minimalwert). Vergleich mit nur 2 Subgruppen.

Prozentuale Verminderung der Thrombozyten	Behandlung erfolgreich		Beh. nicht erfolgreich	
	Anzahl	%	Anzahl	%
0 bis 20 % (n=124)	107	86,3*	17	13,7*
>20 % (n=126)	122	76,3*	38	23,8*
Gesamt (n=284)	229	80,6	55	19,4

Beh. nicht erfolgreich = Amputation und/oder Tod

* $p=0,035$ (Chi-Quadrat-Test; exakter Test nach Fischer)

Das obige Ergebnis spiegelte sich auch bei Betrachtung der mittleren Thrombozyten-Verminderungen wider. Patienten mit negativem Behandlungserfolg wiesen durchschnittlich einen größeren prozentualen Thrombozyten-Abfall auf als erfolgreich Behandelte ($29,9 \pm 16,8$ % vs. $26,0 \pm 20,7$ % bzw. Median 29,9 vs. 20,9 %; $p=0,029$) (Tab. 33).

Tab. 33: Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit von den mittleren prozentualen Thrombozyten-Verminderungen.

Beh.-Erfolg	Anzahl Patienten	Thrombozyten-Verminderung (prozentual)				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
ja	229	26,0	20,7	20,9*	0,0	93,2
nein	55	29,9	16,8	29,6*	0,0	69,4
Gesamt	284	26,7	20,1	22,6	0,0	93,2

SD = Standardabweichung; Beh. nicht erfolgreich = Amputation und/oder Tod

*p=0,029 (Mann-Whitney-Test)

3.3 Multivariate Analyse

Berücksichtigt wurden bei dieser Auswertung alle Einzelfaktoren, die bei univariaten Analyse einen signifikanten Befund ($p < 0,05$) ergeben hatten: Primärtherapie [Lsy vs. OP], BMI [Normalgewicht vs. Übergewicht vs. Adipositas], Lokalisation [obere vs. untere Extremität], Thrombozyten-Verminderung [bis 20 % vs. >20 %].

Von den vier untersuchten Variablen erwiesen sich drei als unabhängige Faktoren im Hinblick auf den Behandlungserfolg bzw. den Ausgang des Verfahrens. Das größte Gewicht kam hierbei dem Faktor Primärtherapie zu. Patienten nach OP wiesen ein 5,4-fach höheres Versager-Risiko auf als Patienten nach Lyse ($p = 0,001$). Eine etwas geringere Bedeutung kam den beiden Faktoren BMI und Thrombozyten-Reduktion zu. Patienten mit Adipositas wiesen im Vergleich zu Übergewichtigen ein 2,7-fach höheres Versager-Risiko auf ($p = 0,018$). Ähnliches galt für die Thrombozyten-Reduktion. Sofern nur eine Verminderung der Thrombozyten von mehr als 20 % vorlag, war die Versager-Quote 2,4-fach höher als bei den übrigen Patienten mit geringerer Thrombozyten-Verminderung ($p = 0,028$). Die Lokalisation erwies sich bei dieser Analyse nicht als unabhängiger Faktor ($p = 0,100$) (Tab. 34).

Tab. 34: Multivariate Analyse (Überprüfung auf unabhängige prognostische Faktoren).

Faktor	Hazard Ratio (HR) Exp(B)	95%-CI	Signifikanz (p-Wert)
BMI			0,005
Adipositas	2,73	1,19-6,27	0,018
Übergewicht	0,54	0,22-1,30	0,168
Normalgewicht	1,0 (Referenz)		
Primärtherapie			
OP	5,37	1,97-14,6	0,001
Lyse	1,0 (Referenz)		
Thrombozyten-Reduktion			
>20 %	2,37	1,10-5,13	0,028
bis 20 %	1,0 (Referenz)		
Lokalisation			
untere Extremität	0,42	0,15-1,19	0,100
obere Extremität	1,0 (Referenz)		

3.4 HIT-Test (Heparin-induzierte Thrombozytopenie)

3.4.1 HIT-Test in Abhängigkeit vom Behandlungsverfahren

Ein HIT-Test (Test auf Heparin-induzierte Thrombozytopenie mittels ELISA) wurde nur bei 47 der insgesamt 307 Patienten durchgeführt. In 14 Fällen (29,8 %) fiel er positiv, in den übrigen 33 Fällen (70,2 %) negativ aus.

Bei den operativ behandelten Patienten wurde der HIT-Test häufiger durchgeführt als bei den Lyse-Patienten (n=33 vs. 14; p=0,006). Ferner wurde bei den operativ Behandelten häufiger ein positiver Test festgestellt (36,4 vs. 14,3 %), wobei trotz der großen Differenz keine statistische Signifikanz erreicht wurde (p=0,175) (Tab. 35).

Tab. 35: HIT-Test in Abhängigkeit vom Behandlungsverfahren.

	HIT-Test positiv		HIT-Test negativ	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Lyse (n=14)	2	14,3*	12	85,7*
OP (n=33)	12	36,4*	21	63,6*
Gesamt (n=47)	14	29,8	33	70,2

HIT = Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Lyse (n=14) vs. OP (n=33): p=0,006 (Chi-Quadrat-Test)

*nicht signifikant: p=0,175 (Chi-Quadrat-Test; exakter Test nach Fischer)

3.4.2 Behandlungserfolg in Abhängigkeit vom HIT-Test

Auf den Behandlungs-Erfolg hatte der HIT-Test keinen erkennbaren Einfluss. Bei einem positiven Test konnten 78,6 % der Patienten mit Erfolg therapiert werden, bei einem negativen Test waren es mit 72,7 % nur unwesentlich weniger; die Differenz war statistisch nicht signifikant (p=1,000) (Tab. 36).

Tab. 36: Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit vom HIT-Test.

	Behandlung erfolgreich		Beh. nicht erfolgreich	
	Anzahl	%	Anzahl	%
HIT-Test positiv (n=14)	11	78,6*	3	21,4*
HIT-Test negativ (n=33)	24	72,7*	9	27,3*
Gesamt (n=47)	35	74,5	12	25,5

HIT = Heparin-induzierte Thrombozytopenie

*nicht signifikant: $p=1,000$ (Chi-Quadrat-Test; exakter Test nach Fischer)

3.4.3 HIT-Test in Abhängigkeit vom Geschlecht

Beim geschlechtsspezifischen Vergleich fiel auf, dass die männlichen Patienten häufiger einen positiven HIT-Test aufwiesen als die weiblichen. Die Differenz erreichte allerdings keine statistische Signifikanz (33,3 vs. 23,5 %; $p=0,529$) (Tab. 37).

Tab. 37: HIT-Test in Abhängigkeit vom Geschlecht.

	HIT-Test positiv		HIT-Test negativ	
	Anzahl	%	Anzahl	%
männlich (n=30)	10	33,3*	20	66,7*
weiblich (n=17)	4	23,5*	13	76,5*
Gesamt (n=47)	14	29,8	33	70,2

HIT = Heparin-induzierte Thrombozytopenie

*nicht signifikant: $p=0,529$ (Chi-Quadrat-Test; exakter Test nach Fischer)

3.4.4 HIT-Test in Abhängigkeit vom Patientenalter

Das Alter der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis des HIT-Tests. Patienten mit positivem Test waren zwar etwas jünger, die Differenz erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($61,7 \pm 18,2$ vs. $68,2 \pm 13,9$ Jahre; $p=0,190$) (Tab. 38).

Tab. 38: HIT-Test in Abhängigkeit vom Alter der Patienten.

HIT-Test	Anzahl Patienten	Patientenalter in Jahren				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
positiv	14	61,7*	18,2	64,0	15	86
negativ	33	68,2*	13,9	69,0	39	93
Gesamt	47	66,3	15,4	69,0	15	93

SD = Standardabweichung; HIT = Heparin-induzierte Thrombozytopenie

*nicht signifikant: $p=0,190$ (T-Test)

3.4.5 HIT-Test in Abhängigkeit vom BMI

Der BMI (Body-Mass-Index) hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das HIT-Testergebnis. Die durchschnittlichen BMI-Werte lagen bei positivem und negativem Test auf ähnlichem Niveau (Tab. 39).

Tab. 39: HIT-Test in Abhängigkeit vom BMI (Body-Mass-Index).

HIT-Test	Anzahl Patienten	BMI in kg/m^2				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
positiv	13	26,0*	3,3	25,8	19,5	33,1
negativ	28	27,4*	4,7	27,3	18,4	38,1
Gesamt	41	27,0	4,3	26,6	18,4	38,1

SD = Standardabweichung; HIT = Heparin-induzierte Thrombozytopenie

*nicht signifikant: $p=0,343$ (T-Test)

3.4.6 HIT-Test in Abhängigkeit von der Nierenfunktion

Auch die Kreatinin-Konzentration im Serum zum Zeitpunkt der Aufnahme hatte keinen Einfluss auf den HIT-Test. Die mittleren Konzentrationen waren bei positivem bzw. negativem Test fast identisch (Tab. 40).

Tab. 40 HIT-Test in Abhängigkeit von der Kreatinin-Konzentration bei Aufnahme (mg/dl).

HIT-Test	Anzahl Patienten	Kreatinin in mg/dl				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
positiv	13	1,26	1,25	0,80*	0,3	5,1
negativ	33	1,29	1,46	0,80*	0,5	8,0
Gesamt	46	1,28	1,39	0,80	0,3	8,0

SD = Standardabweichung; HIT = Heparin-induzierte Thrombozytopenie

*nicht signifikant: $p=0,863$ (Mann-Whitney-Test)

Sofern eine Niereninsuffizienz bestand, lag der Anteil der HIT-positiven Patienten zwar höher als jener der HIT-negativen Patienten, der Unterschied blieb jedoch wiederum ohne statistische Signifikanz (36,4 vs. 21,9 %; $p=0,430$) (Tab. 41).

Tab. 41: HIT-Test in Abhängigkeit von einer Niereninsuffizienz.

Niereninsuffizienz	HIT-Test positiv		HIT-Test negativ	
	Anzahl	%	Anzahl	%
ja (n=11)	4	36,4*	7	63,6*
nein (n=32)	7	21,9*	25	78,1*
Gesamt (n=43)	11	25,6	32	74,4

HIT = Heparin-induzierte Thrombozytopenie

*nicht signifikant: $p=0,430$ (Chi-Quadrat-Test; exakter Test nach Fischer)

3.4.7 HIT-Test in Abhängigkeit von den Thrombozyten-Werten

Die Thrombozyten-Werte der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme hatten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis des HIT-Tests (Tab. 42).

Tab. 42: HIT-Test in Abhängigkeit von den Thrombozyten-Werten bei Aufnahme.

HIT-Test	Anzahl Patienten	Thrombozyten in $10^3/\mu\text{l}$				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
positiv	12	253,0	96,7	249,5*	131	416
negativ	32	234,2	111,7	222,5*	71	633
Gesamt	44	239,3	107,1	224,0	71	633

SD = Standardabweichung; HIT = Heparin-induzierte Thrombozytopenie

*nicht signifikant: $p=0,399$ (Mann-Whitney-Test)

Auffälligkeiten zeigten sich jedoch hinsichtlich der Thrombozyten-Minimalwerte. Im Falle eines positiven HIT-Tests lagen die mittleren Minimalwerte der Thrombozyten signifikant höher als bei den HIT-negativen Patienten (203.200 ± 105.400 vs. $142.600 \pm 70.000/\mu\text{l}$; $p=0,027$) (Tab. 43).

Tab. 43: HIT-Test in Abhängigkeit von den minimalen Thrombozyten-Werten.

HIT-Test	Anzahl Patienten	Minimalwerte der Thrombozyten in $10^3/\mu\text{l}$				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
positiv	13	203,2*	105,4	208,0	53	464
negativ	33	142,6*	70,0	140,0	14	257
Gesamt	46	159,7	84,9	160,0	14	464

SD = Standardabweichung; HIT = Heparin-induzierte Thrombozytopenie

* $p=0,027$ (T-Test)

Wiederum kein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen der prozentualen Verminderung der Thrombozyten und dem HIT-Test aufgezeigt werden. Im Falle eines positiven HIT-Tests lag die durchschnittliche Verminderung der Thrombozyten bei 28,2 %, bei den HIT-negativen Patienten bei 35,1 % ($p=0,405$) (Tab. 44).

Tab. 44: HIT-Test in Abhängigkeit von der prozentualen Thrombozyten-Verminderung.

HIT-Test	Anzahl Patienten	Thrombozyten-Verminderung in Prozent				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
positiv	12	28,2*	19,3	27,4	0,0	62,7
negativ	32	35,1*	25,9	28,9	0,0	93,2
Gesamt	44	33,2	24,2	27,5	0,0	93,2

SD = Standardabweichung; HIT = Heparin-induzierte Thrombozytopenie

*nicht signifikant: $p=0,405$ (T-Test)

4 Diskussion

Die akute Extremitäten-Ischämie (ALI; Acute Limb Ischemia) gehört zu den größten Herausforderungen in der Gefäßchirurgie. Sie ist auch heute noch, trotz vieler medizinischer Fortschritte, mit hohen Amputations- und Mortalitätsraten verbunden. Grob geschätzt ist etwa jeder fünfte ALI-Patient von Amputation und/oder Tod bedroht. Höhere Mortalitäts- und Morbiditätsraten finden sich in diesem Fachbereich nur bei Patienten mit rupturierten Aortenaneurysmen [29, 32, 83]. Aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung ist damit zu rechnen, dass die Problematik der akuten Extremitäten-Ischämie in den kommenden Jahren weiter zunehmen wird [32].

Therapeutisch hat sich bei der Behandlung der akuten Extremitäten-Ischämie in den letzten beiden Jahrzehnten die lokale Thrombolyse etabliert, die eine bedeutende Alternative oder Ergänzung zu den offenen bzw. operativen Verfahren darstellt [10, 40], zum Beispiel bei Patienten, bei denen aufgrund der Ko-Morbiditäten ein operativer Eingriff bzw. eine Vollnarkose nicht infrage kommt [85]. Die Indikation zur lokalen Lysetherapie ist heute außerdem nicht mehr auf thrombotische Verschlüsse alleine beschränkt; auch akute Gefäßverlegungen durch einen Embolus können heute, bei richtiger Indikationsstellung, mittels lokaler Thrombolyse behandelt werden. Die Vermutung, dass ein Embolus grundsätzlich alt bzw. organisiert ist, und deshalb einer Lyse nicht mehr zugänglich ist, konnte bisher in keiner Studie belegt werden [71, 85].

Insgesamt konnten in den vergangenen ein bis zwei Jahren durch den zunehmenden Einsatz der lokalen Thrombolyse umfangreiche und wertvolle Erfahrungen gesammelt werden, die heute auch als Grundlage bei der Entscheidungsfindung (offene vs. endovaskuläre Revascularisation) herangezogen werden können. Allerdings gilt zu berücksichtigen, dass es sich bei den endovaskulären Eingriffen um zeitintensive und technisch anspruchsvolle Verfahren handelt, die hohe Anforderungen an das Personal und die Ausstattung der Kliniken verlangen [8, 31]. Unabhängig davon muss in jedem ALI-Einzelfall das grundsätzlich erhöhte Blutungsrisiko bei der lokalen Thrombolyse gegenüber dem Risiko bei operativem Eingriff abgewogen werden [38]. Eine eindeutige Empfehlung hinsichtlich der Wahl der

Verfahrens (OP oder Lyse) kann nach wie vor nicht abgegeben werden [19]. Zur Entscheidungsfindung können allerdings die zwischenzeitlich vorliegenden Leitlinien ein wichtiges Hilfsmittel sein [18], wobei dennoch der individuelle Fall entscheidend ist und nicht ein bestimmtes festgelegtes Schema.

4.1 Ergebnisse

Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse konnten insgesamt 307 Patienten identifiziert werden, bei denen eine akute Extremitäten-Ischämie (ALI; Acute Limb Ischemia) der oberen (n=32) oder der unteren (n=268) Extremitäten aufgetreten war (bei n=7 Patienten fehlte die Angabe der Lokalisation). Auffällig war hierbei, dass der Anteil der männlichen Patienten signifikant höher war als jener der weiblichen (57 vs. 43 %; $p=0,014$).

Diese geschlechtsspezifische Diskrepanz ist allerdings in Übereinstimmung mit weitgehend allen Publikationen und Studien, bei denen die akute Extremitäten-Ischämie abgehandelt wurde. Der Männeranteil war stets etwas größer oder zumindest gleich.

So fand sich zum Beispiel in der ersten größeren randomisierten Vergleichsstudie (Lyse vs. OP), der sog. Rochester-Studie, ein Männeranteil von 52,6 % [63]. In der etwa zeitgleich publizierten STILE-Untersuchung (**S**urgery versus **T**hrombolysis for Ischemia of the **L**ower **E**xtremities) war der Männeranteil mit 68,4 % sogar mehr als doppelt so hoch wie jener der Frauen [78]. In der zwei Jahre später publizierten TOPAS-Studie (**T**hrombolysis **O**r **P**eripheral **A**rterial **S**urgery), einer Multicenter-Studie, die insgesamt 544 Patienten umfasste, fand sich ein Männeranteil, der mit 66,5 % in etwa auf demselben Niveau befand, wie bei der STILE-Untersuchung [64].

Auch in aktuelleren Studien liegen ähnliche Verteilungsmuster vor. Stellvertretend sei in diesem Zusammenhang die Untersuchung von de Donato et al. benannt, in der bei 322 Patienten entweder ein offenes Verfahren zum Einsatz kam oder aber ein offenes Verfahren in Kombination mit einem endovaskulären Eingriff (Hybrid-Therapie). Es handelte sich hier folglich nicht um eine Vergleichsstudie wie im obigen Sinne (OP vs. Lyse). Im Hinblick auf die Geschlechterverteilung dürfte dies allerdings keine Rolle gespielt haben; der Män-

neranteil lag bei 59,6 % und war somit fast identisch mit dem eigenen Ergebnis [57 %] [17]. In zahlreichen weiteren Publikationen fanden sich ähnliche Resultate hinsichtlich der Geschlechterverteilung. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass Männer häufiger von einer akuten Extremitäten-Ischämie betroffen sind als Frauen.

Vor dem Hintergrund, dass Frauen häufiger von peripheren arteriellen Erkrankungen (PAD; Peripheral Arterial Disease) betroffen sind [28, 60], sind die oben beschriebenen Ergebnisse überraschend. Zwar stimmen die eigenen Beobachtungen mit den Ergebnissen anderer Studien überein, jedoch war eben dort nicht der Frauen- sondern vielmehr der Männeranteil höher. Daraus lässt sich zumindest vorsichtig die Schlussfolgerung ableiten, dass Frauen möglicherweise deshalb etwas weniger von einer ALI betroffen sind, weil sie bereits in früheren Stadien behandelt werden bzw. sich früher in Behandlung begeben. Man kann hier gewissermaßen von einer Art ALI-Prophylaxe sprechen, die häufiger von Frauen als von Männern in Anspruch genommen wird. Zumindest lässt sich kaum anderweitig erklären, weshalb Männer unter den ALI-Patienten häufiger anzutreffen sind, obgleich es sonst eher die Frauen sind, die unter arteriellen Gefäßproblemen leiden.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass Frauen zwar häufiger von einer PAD betroffen sind, im Hinblick auf die ALI, als Subgruppe der PAD, dominieren jedoch die Männer.

Das mittlere Alter der Patienten dieser Studie lag bei $66,5 \pm 14,2$ Jahren. Auffällig war hierbei, dass die männlichen Patienten signifikant jünger waren als die weiblichen ($64,1 \pm 12,7$ vs. $69,6 \pm 15,5$ Jahre; $p < 0,001$). Bei näherer Betrachtung scheint die obige Hypothese nicht schlüssig zu sein, dass Männer sich erst in einem relativ späten Stadium bzw. erst dann in Behandlung begeben, wenn eine bedrohliche Situation im Sinne einer ALI aufgetreten ist. Schließlich waren die männlichen Patienten in dieser Studie ja etwas jünger. Jedoch muss das höhere Alter der weiblichen Patienten nicht zwangsläufig bedeuten, dass diese sich erst später bzw. zu spät in Behandlung begeben. Vielmehr scheint plausibel, dass weibliche ALI-Patienten alleine deshalb älter sind als männliche, weil bei den Frauen die Problematik gewissermaßen aufgeschoben ist, da sie bereits in jüngeren

Jahren therapiert werden bzw. ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Dies erklärt folglich, weshalb Frauen einerseits unter den ALI-Patienten unterrepräsentiert, andererseits aber gleichzeitig älter sind, wenn eine akute Problematik auftritt. Mit anderen Worten: Bei Vorliegen einer PAD ist bei jedem Patienten ein ALI-Risiko vorhanden. Dieses Risiko steigt mit dem Alter an, wobei es sich in einem gewissen Umfang durch frühzeitige Interventionen etwas ins höhere Alter hinein verlagern lässt.

Im Rahmen dieser Studie konnte dies auch anschaulich demonstriert werden, da mit zunehmendem Alter der Anteil der ALI-Patienten zunahm. So stieg der Anteil von 6,2 % bei den bis 40-jährigen Patienten auf 29,0 % bei den 71- bis 80-jährigen an. Dieser Befund scheint im Übrigen wenig überraschend, denn es dürfte als unstrittig gelten, dass Herz-, Gefäß- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit dem Alter eine ansteigende Tendenz zeigen. Sie gehören deshalb, gemeinsam mit den Tumorerkrankungen, zu den häufigsten Todesursachen.

Interessant war hingegen die Beobachtung, dass der Anteil der ALI-Patienten bei den über 80-jährigen Patienten wieder deutlich zurückging bzw. sich gegenüber den 71- bis 80-jährigen halbierte (15,6 vs. 29,0 %). Dies entsprach dem Anteil, wie er bei den 51- bis 60-jährigen Patienten vorgefunden wurde.

Die Ursache dieses Phänomens dürfte dem Umstand geschuldet sein, dass ALI-Patienten vielfach eine Reihe an Ko-Morbiditäten, wie etwa Herz-, Lungen- oder Nierenerkrankungen (Niereninsuffizienz) aufweisen, was aus nahezu allen Studien zu akuten Extremitäten-Ischämien hervorgeht. Festzuhalten ist, dass die Quote der sehr alten ALI-Patienten vermutlich deshalb vergleichsweise gering ist, weil ab dem Alter von etwa 80 Jahren augenscheinlich andere Faktoren, wie zum Beispiel ein Myokardinfarkt, eine Apoplexie oder eine Tumorerkrankung, die limitierenden Faktoren darstellen, so dass eine ALI nicht mehr zum Tragen kommen kann.

Die Beobachtung, dass bei sehr alten Patienten der Anteil der Studienteilnehmer bzw. der ALI-Patienten abnahm, konnte übrigens auch in anderen Untersuchungen gezeigt werden. Beispielhaft sei in diesem Zusammenhang die STILE-Studie erwähnt, in welcher der ALI-Anteil bei den 60- bis 69-jährigen und den 70- bis 79-jährigen bei 26,8 bzw. 34,7 % lag,

bei den Patienten im Alter von 80 und mehr hingegen bei nur noch 8,2 %, was zumindest tendenziell stark mit den eigenen Befunden übereinstimmt [78].

Abschließend bleibt an dieser Stelle anzumerken, dass auch das mittlere Alter bei den Patienten dieser Studie (Mittelwert: 66,5; Median: 69,0 Jahre) mit anderen Untersuchungen übereinstimmte. In der Rochester-Studie, mit 114 Patienten, lag das mittlere Alter bei ca. 70 Jahren [63], in der STILE-Studie, mit 393 Patienten, bei ca. 65 Jahren [78] und in der TOPAS-Studie, mit 542 Patienten, ebenfalls bei ca. 65 Jahren [64].

In der aktuelleren Studie von de Donato et al. lag das mittlere Alter mit ca. 73 Jahren etwas höher als in den drei älteren Referenz-Studien [17]. Dies könnte bedeuten, dass man bei Vorliegen einer PAD heute frühzeitiger interveniert, so dass sich die Maximalvariante dieser Erkrankungen, nämlich die ALI, erst später manifestiert. In der Studie von Genovese et al., die mit 411 Patienten eine hinreichende Aussagekraft haben dürfte, lag das mittlere Alter allerdings mit ca. 68 Jahren wieder deutlich niedriger [31], und im Bereich dessen, was in der eigenen Untersuchung sowie in den drei früheren Referenzstudien aus den 1990er Jahren (Rochester, STILE, TOPAS) gezeigt wurde.

Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) lag bei $25,9 \pm 4,4$ kg/m² und war bei Frauen und Männern nahezu identisch. Dieser Wert ist etwas geringer als im Rahmen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1-Studie) erhoben. Dort fand sich ein durchschnittlicher BMI von 26,9 kg/m² [56].

Laut DEGS1-Report sind in Deutschland etwa 60 Prozent der Erwachsenen übergewichtig ($\text{BMI} \geq 25$ kg/m²) [56]. Dies entspricht in etwa den eigenen Beobachtungen, wobei der mittlere BMI der eigenen Patienten mit 56,7 % etwas geringer war. Vor dem Hintergrund, dass der BMI mit zunehmendem Alter ansteigt und im eigenen Patientengut eher ältere als jüngere Patienten vertreten waren (mittleres Alter $66,5 \pm 14,2$ Jahre), ist diese Ergebnis etwas überraschend. Man würde einen eher höheren BMI erwarten als in der allgemeinen erwachsenen Bevölkerung, da diese wesentlich mehr jüngere Personen und somit mehr Personen mit geringerem BMI einschließt.

Noch auffälliger wird die Diskrepanz, wenn man sich die Adipositasprävalenz betrachtet ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Unter den Erwachsenen in Deutschland lag diese zwischen 23 und 24 % [56]. In der eigenen Studie hingegen fand sich hier ein Anteil von lediglich 16,1 %. Wiederrum wäre auch hier beim Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung aufgrund des höheren Alters ein eher größerer als ein geringerer Anteil zu erwarten gewesen.

Ob sich aus diesem Vergleich ableiten lässt, dass Menschen mit geringerem BMI ein höheres Risiko für eine akute Extremitäten-Ischämie aufweisen, erscheint allerdings sehr fraglich. Schließlich geht man im Allgemeinen davon aus, dass mit ansteigendem BMI auch die Risiken für Bluthochdruck und Diabetes ansteigen, und dass diese wiederum das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen inkl. arteriellen Gefäßerkrankungen erhöhen. Plausibler erscheint deshalb die Hypothese, dass die ALI-Patienten deshalb einen geringeren BMI sowie geringere Anteile von Übergewicht und Adipositas aufwiesen, weil sie im Rahmen ihrer Multimorbidität, die auch konsumierende Erkrankungen einschloss, Körpergewicht abbauten. Der geringere BMI von ALI-Patienten dürfte also eher krankheitsbedingt sein, als durch gesunde Lebensweise erreicht. Dafür spricht auch, wie weiter unten noch gezeigt werden wird, dass das Amputations- und Mortalitätsrisiko höher war als bei Patienten mit Übergewicht.

Ein Vergleich mit anderen Studien ist hinsichtlich des BMI nur bedingt möglich, weil sich entsprechende Angaben nur in der STILE-Studie fanden, die jedoch immerhin fast 400 Patienten umfasste und deshalb hinreichend repräsentativ sein dürfte. Der mittlere BMI war hier mit $25,8 \text{ kg/m}^2$ nahezu identisch mit dem eigenen Ergebnis [$25,7 \text{ kg/m}^2$] [78], so dass die Annahme gerechtfertigt erscheint, dass Patienten mit akuten und schwerwiegenden arteriellen Durchblutungsstörungen bzw. Extremitäten-Ischämie einen geringeren BMI aufweisen als demografisch zu erwarten ist. Ein geringer resp. normaler BMI ist also per se offensichtlich kein protektiver Faktor im Hinblick auf Extremitäten-Ischämien. Vermutlich, wie bereits erwähnt, zumindest dann nicht, wenn die Gewichtsreduktion Folge einer Multimorbidität ist.

4.1.1 Behandlungsverfahren und Behandlungserfolg

Von den insgesamt 307 Patienten wurde etwa ein Drittel mittels Lyse bzw. endovaskulärer Revaskularisation (ER) und etwa zwei Drittel mittels OP bzw. offener Revaskularisation (OR) behandelt (33,6 vs. 66,4 %; $p < 0,001$). Die Lyse erwies sich hierbei signifikant effektiver als die OR. Während unter Lyse nur 7,2 % der Patienten amputiert werden mussten und/oder verstarben, lag diese Quote bei offener Revaskularisation mit 27 % mehr als dreimal so hoch (7,2 vs. 27,0 %; $p < 0,001$).

Das primäre Behandlungsverfahren (Lyse vs. OP) erwies sich im Rahmen der multivariaten Analyse als unabhängige Einflussgröße. Die Versager-Quote war unter OP 5,4-fach höher als unter Lyse (95% CI: 1,97-14,6; $p = 0,001$).

Die Amputationsrate betrug unter Lyse-Therapie 4,5 %, bei offener Revaskularisation hingegen 13,8 % ($p = 0,011$). Ähnliche Verhältnisse hatten sich auch hinsichtlich der Mortalität ergeben. Nach Lyse-Therapie verstarben 3,6 %, nach offener Revaskularisation mit 17,3 % deutlich mehr ($p < 0,001$).

Für die Gesamtheit aller 307 Patienten (Lyse + OP) ergab sich ein amputationsfreies Überleben von 80,1 % (OP erfolgreich bzw. keine Amputation und kein Tod). Bei 89,6 % der Gesamtgruppe musste keine Amputation vorgenommen werden; die Überlebensrate lag bei 87,6 %.

Zusammenfassend lassen sich vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse zwei Hauptaspekte festhalten: (1) In der Gesamtgruppe konnte mit einem amputationsfreien Überleben von rund 80 % ein gutes Ergebnis erzielt werden. (2) Die Lyse bzw. die endogene Revaskularisation war signifikant effektiver als die OP bzw. die offene Revaskularisation. Das amputationsfreie Überleben war in der Lyse-Gruppe signifikant größer als in der OP-Gruppe (92,8 vs. 73,0 %; $p < 0,001$).

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse anderer Studien erscheinen die eigenen Beobachtungen nicht unbedingt überraschend, sind jedoch auch nicht in Übereinstimmung mit der Gesamtdatenlage. Die beiden ersten größeren Vergleichsstudien, die Rochester-Studie von Ouriel et al. [63] sowie die STILE-Studie [78], ließen zwar ebenfalls Vorteile für

die Lyse-Therapie erkennen, in anderen prospektiven Vergleichs-Untersuchungen, wie etwa der TOPAS-Studie [64] kam man jedoch zu dem Schluss, dass die beiden Verfahren hinsichtlich der Effektivität vergleichbar seien, mit allenfalls tendenziellen Vorteilen für die Lyse-Therapie bzw. die endogenen Revaskularisations-Verfahren. Ähnliche Schlussfolgerungen findet man auch in Übersichtsartikeln oder Meta-Analysen, wie zum Beispiel in den Publikationen von Palfreyman et al. und van den Berg [65, 83] oder im aktuellen Cochrane-Review von [8].

Konkret konnte in der Rochester-Studie [63] gezeigt werden, dass die Überlebensrate nach 12 Monaten in der Lyse-Gruppe signifikant höher war als in der randomisierten Kontrollgruppe (offene Revaskularisation) (84 vs. 58 %; $p=0,01$). Anders als in der eigenen Studie fand sich hinsichtlich der Amputations-Freiheit allerdings kein Unterschied. Diese Rate lag in beiden Gruppen bei 82 %. Dies entsprach zwar in etwa der Amputations-Freiheits-Rate der eigenen Gesamtgruppe (80,1 %), jedoch war diese Rate in der Lyse-Gruppe mit 92,8 % signifikant höher als in der OP-Gruppe mit 73,0 % ($p<0,001$).

In der STILE-Studie fand sich einen Monat nach der Revaskularisation eine Mortalitätsrate von 4,0 % in der Lyse-Gruppe sowie eine Rate von 4,9 % in der OP-Gruppe. Die Amputationsraten lagen bei 5,2 bzw. 6,3 % (Lyse vs. OP). Nach 6 Monaten hatten sich diese Quoten etwas erhöht, so dass die Mortalitätsrate nunmehr bei 6,5 bzw. 8,5 % und die Amputationsrate bei 11,8 vs. 10,6 % betrug (jeweils Lyse vs. OP). Die Gesamtquote der nicht erfolgreichen Revaskularisation (Amputation und/oder Tod) lag nach sechs Monaten in beiden Gruppen auf etwa demselben Niveau (17,1 vs. 17,7 %; n.s) [78]. Dieses Ergebnis ist insofern in Übereinstimmung mit den eigenen Beobachtungen, als dass hier in der Gesamtgruppe eine Versager-Quote von 19,9 % vorlag. Allerdings war diese, wie bereits erwähnt, in der Lyse-Gruppe deutlich geringer als in der OP-Gruppe (7,2 vs. 27,0 %; $p<0,001$).

Die beschriebenen Diskrepanzen dürften sich, zumindest zum Teil, dadurch erklären lassen, dass in der STILE-Studie nicht nur akute Fälle eingeschlossen waren, sondern auch sog. Fälle von kritischer Extremitäten-Ischämie (CLI; Critical Limb Ischemia). Dies betrifft Patienten, bei denen die Symptomatik länger als 14 Tage andauert. In der STILE-Studie dominierten die CLI-Fälle sogar (CLI: $n=275$; ALI: $n=112$). So zeigte sich in der genannten

Untersuchung bei alleiniger Betrachtung der ALI-Fälle ein vollkommen anderes Bild. Die Versager-Quote (Amputation und/oder Tod) lag nunmehr in der Lyse-Gruppe deutlich niedriger als in der OP-Gruppe (15,3 vs. 37,5 %; $p=0,01$). Ähnliche Verhältnisse ergaben sich folglich auch hinsichtlich der Mortalitäts- und Amputationsraten. Diese lagen bei 5,6 vs. 10,0 % (n.s.) bzw. 11,1 vs. 30,0 % ($p=0,02$) (jeweils Lyse vs. OP) [78].

In der randomisierten Studie von Comerota et al. hatte sich ein ganz ähnliches Bild ergeben. Zwar waren hier lediglich Extremitäten-Bypass-Verschlüsse untersucht worden, jedoch ließen sich auch hier wieder Vorteile der Lyse-Therapie bei jener Subgruppe der Patienten zeigen, die an einer akuten Extremitäten-Ischämie litten (wie in der STILE-Studie waren auch hier sowohl ALI- als auch CLI-Patienten eingeschlossen worden). Bei den ALI-Patienten nach Lyse-Therapie war die Amputationsrate nach einem Jahr signifikant geringer als nach offener Revaskularisation ($p=0,026$) [12].

In späteren prospektiven und randomisierten Untersuchungen, wie zum Beispiel der TOPAS-Studie (Multicenter-Studie), in der 272 Patienten mit Urokinase (endovaskuläre Revaskularisation) und weitere 272 Patienten operativ (offene Revaskularisation) behandelt worden waren, konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Verfahren allerdings nicht mehr nachgewiesen werden. Die Mortalitätsrate nach 6 Monaten lag bei 16,0 bzw. 12,3 % und nach einem Jahr bei 20,0 bzw. 17,0 % (jeweils Lyse vs. OP). Deutliche Unterschiede ergaben sich allerdings hinsichtlich der notwendigen weiteren Interventionen zwischen den beiden Gruppen. Während in der Lyse-Gruppe innerhalb von 6 Monaten nur 315 Patienten einer offenen Revision bedurften, war dies in der OP-Gruppe bei 551 Patienten wesentlich häufiger der Fall ($p<0,001$) [64].

Soweit beurteilbar, wurden nach den drei oben beschriebenen prospektiven Vergleichsstudien (Rochester, TOPAS und STILE) zunächst keine weiteren Untersuchungen dieser Art mehr durchgeführt. Die Aufmerksamkeit galt in der Folge zunächst dem Vergleich zwischen verschiedenen Lyse-Verfahren (z.B.: Streptokinase vs. Urokinase) oder der Effektivität der Lyse-Verfahren per se. Ferner wurde versucht, Faktoren zu identifizieren, die sich negativ auf das Behandlungsergebnis auswirken könnten, wie zum Beispiel der Studie von Kuoppala et al. [49]. Eine Vergleichsstudie, nunmehr allerdings retrospektiv, wurde erst-

mals wieder im Jahr 2015 von Taha et al. publiziert. Die Autoren hatten die Daten von 147 Patienten mit einer akuten Extremitäten-Ischämie der Rutherford-Klasse II untersucht und kamen zu dem Schluss, dass der Behandlungserfolg hinsichtlich der Amputation bei Lyse und offener Revaskularisation vergleichbar sei. Allerdings war die 30-Tage-Mortalitätsrate in der OP-Gruppe signifikant höher als in der Lyse-Gruppe (13,2 vs. 5,4 %; $p=0,012$). Ferner war auch die 30-Tage-Amputationsrate in der OP-Gruppe signifikant höher (13,5 vs. 6,5 %; $p=0,023$). Nach einem Jahr war die Differenz hinsichtlich der Amputationsrate allerdings nur noch als Tendenz vorhanden (19,6 vs. 13,0 %; $p=0,074$; n.s.) [80]. Die eigene Schlussfolgerung aus diesen Ergebnissen ist, dass bei Patienten mit Rutherford II-Ischämie mittels endovaskulärer Revaskularisation (Lyse) eine vergleichbare Amputationsfreiheit erzielt werden kann, wie mittels offener Revaskularisation (OP), dies allerdings bei geringeren Mortalität nach Lyse-Therapie. Einschränkend ist im Hinblick auf die Studie von Taha et al. allerdings darauf hinzuweisen, dass nicht zwischen Rutherford IIa und IIb differenziert wurde. Dies ist nicht ganz ohne Relevanz, da es sich beim Ischämiegrad vom Typ IIb um die akutere und schwerere Form handelt, die in der Regel einen sofortigen operativen Eingriff erfordert. Konkret ist bei ALI-Patienten der Kategorie I und IIa im Allgemeinen eine Lyse-Therapie empfohlen, bei Patienten mit motorischem oder schwerem sensorischen Defekt (Rutherford IIb) hingegen die Chirurgie [19]. Dieses Vorgehen ist in Übereinstimmung mit verschiedenen Leitlinien zur Therapie von peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten inkl. der akuten Extremitäten-Ischämie [41, 66, 81].

Vor dem Hintergrund dieser Empfehlungen bzw. der aktuellen Erkenntnisse, die darauf abzielen, dass die Behandlungsentscheidung stets individuell getroffen werden muss, sind echte randomisierte Vergleichsstudien heute ethisch nicht mehr vertretbar. Dies dürfte auch der Grund dafür sein, dass nach den 1990er Jahren keine derartigen Untersuchungen mehr durchgeführt wurden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass mit der Rate des amputationsfreien Überlebens von 80,1 % in der eigenen Studie ein gutes Resultat erzielt werden konnte. Bemerkenswert war hierbei die hohe Rate von 92,8 % in der Lyse-Gruppe, währenddes-

sen in der OP-Gruppe lediglich 73,0 % der Patienten erfolgreich behandelt werden konnten. Die Ergebnisse sind jedoch vor dem Hintergrund zu interpretieren, dass es sich nicht um eine randomisierte Studie handelte. Dies erklärt vermutlich auch, weshalb die Lyse-Patienten signifikant jünger waren als die offen operierten ($62,4 \pm 13,4$ vs. $68,8 \pm 14,2$; $p < 0,001$). Es ist folglich davon auszugehen, dass sich in der OP-Gruppe die akuten Fälle nach klinisch symptomatischem Aspekt verbunden mit höherer Morbidität befanden. Zumindest wurde die Selektion individuell getroffen und es ist davon auszugehen, dass hierbei die aktuellen Leitlinien berücksichtigt wurden, wonach zum Beispiel Patienten mit einem höheren Ischämiegrad (Rutherford IIb) eher operativ als mittels Lyse behandelt wurden. Letztere ist im hochakuten Fall in der Regel zu zeitintensiv, um die betroffene Extremität retten zu können, weshalb hier das schnellere operative Verfahren bevorzugt wird, sofern es der Zustand des Patienten zulässt. Es ist anzunehmen, dass die Lyse-Patienten auch mittels operativem Verfahren ein relativ gutes Ergebnis aufgewiesen hätten. Für die Lysepatienten war ein Überwachungsbett obligat bereit zu stellen, was bei nicht bei operativ durchgeführter Rekanalisation zwingend notwendig ist. Es dürfte sich folglich kaum unterstellen lassen, dass ein operatives Verfahren per se mit einer derart hohen Misserfolgs-Quote behaftet ist, wie in der Studie gezeigt wurde, allerdings wurde im untersuchten Zeitraum die Revaskularisationsoperation nicht obligat wie heute von einem Facharzt für Gefäßchirurgie durchgeführt. Mit der OP konnten mehr als dreimal so viele Patienten nicht mit Erfolg behandelt werden, wie in der Lyse-Gruppe (27,0 vs. 7,2 %; $p < 0,001$). Daraus lässt sich jedoch kaum ableiten, dass das Ergebnis genauso ausfiele, wenn man alle Patienten operativ behandeln würde. Umgekehrt dürfte die relativ niedrige Erfolgsquote der operierten Patienten auch dann kaum höher gewesen sein, wenn man diese mittels Lyse behandelt hätte. Insgesamt dürften die beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen also sicherlich deutlich geringer ausfallen, wobei aufgrund der Ergebnisse aus der Literatur, insbesondere aufgrund der frühen prospektiven und randomisierten Studien, dennoch von einem Vorteil des Lyse-Verfahrens gegenüber der OP ausgegangen werden kann, da es sich, wie bereits erwähnt, um das weniger invasive bzw. das schonendere Verfahren handelt. Dennoch gilt, dass ein Patient nur dann optimal versorgt werden kann, wenn die Wahl des Verfahrens individuell getroffen wird.

Grundsätzlich ist nach allgemeiner aktueller Auffassung zwar dem Lyse-Verfahren der Vorzug zu geben, verallgemeinern lässt sich dies jedoch auf keinen Fall. Der Erfolg hängt also nicht primär von der Wahl des Verfahrens per se ab, sondern vielmehr davon, dass bei jedem Patienten individuell das adäquate Verfahren gewählt wird.

Was den Vergleich wichtiger Endpunkte wie Amputationsrate, Mortalitätsrate oder Erfolg (amputationsfreies Überleben) anbelangt, so ist die eigene Studie nur bedingt mit anderen Untersuchungen zu vergleichen, was im Übrigen auch für die meisten Studien untereinander gilt. Der Grund dafür ist, dass die genannten Faktoren stark vom zeitlichen Bezug abhängen, denn mit zunehmendem Abstand zur Revaskularisation nehmen Amputationsrate und Mortalität kontinuierlich zu, was bereits schon in der Rochester-Studie deutlich demonstriert wurde. Dort verminderte sich das amputationsfreie Überleben in der OP-Gruppe von postoperativ ca. 90 % auf weniger als 60 % nach 12 Monaten [63]. Ähnliches konnte auch in der aktuelleren Studie von de Donato et al., in der sich nach operativem Eingriff die Amputationsfreiheit von 90 % nach einem Jahr auf 84,8 und 82,3 % nach 2 und 5 Jahren reduzierte [17]. In der aktuellsten Vergleichsstudie von Taha et al., die etwa zeitgleich mit der eigenen Untersuchung durchgeführt worden war, betrug die postoperative Amputationsrate (30 Tage post-OP) in der Lyse-Gruppe 6,5 % und stieg anschließend nach einem Jahr auf 13,0 % an. In der OP-Gruppe wurde ein Anstieg von 13,5 auf 19,6 % beobachtet [80].

Will man folglich solche Ergebnisse miteinander vergleichen, so sind bestimmte methodische Faktoren dringen zu beachten. Dies gilt auch für die Frage des Schweregrades, also der Frage, ob in die Studien auch Rutherford III-Patienten eingeschlossen waren und wie diese behandelt wurden. Ferner ist von Bedeutung, wie groß der Anteil der Rutherford II-Patienten war und ob diese ausschließlich operativ oder aber zum Teil auch per Lyse behandelt wurden.

In der derzeit aktuellsten Studie von Genovese et al., in die insgesamt 411 Patienten eingeschlossen waren (offene Revaskularisation: n=198; Bypass: n=75 und endogene Revaskularisation: n=138), betrug der Anteil der Rutherford IIa-Patienten 54 %, jener der IIb-Patienten 39 %. Unter Ausschluss der Klasse-III-Patienten (n=12) betrug die 5-Jahres-

Mortalität in der Gesamtgruppe 54 %. Mehr als die Hälfte der Patienten lebte folglich nach 5 Jahren nicht mehr. Dies verdeutlicht noch einmal, welchen Einfluss der Faktor Zeit auf das Ergebnis hat. Unabhängig davon ist an dieser sehr umfassenden und aktuellen Studie bemerkenswert, dass die 5-Jahres-Mortalität in der Lyse-Gruppe mit 36 % am geringsten war (offene Revaskularisation: 65 %; Bypass: 63 %). Deutlich geringer war übrigens die Amputationsrate, die nach 5 Jahren lediglich 28 % betragen hatte (offene Revaskularisation: 18 %; Bypass: 27 % und endovaskuläre Revaskularisation: 17 %) (Kaplan-Meier-Schätzungen). Um noch einmal die Bedeutung des Faktors Zeit hervorzuheben, seien an dieser Stelle auch die Mortalitätsraten nach 30 Tagen, nach einem Jahr sowie nach 5 Jahren dargestellt. Diese lagen in der Gesamtgruppe bei $9,3 \pm 1,5$ % vs. $26,3 \pm 2,3$ % vs. $54,0 \pm 3,0$ %. Die entsprechenden Amputationsraten lagen bei $9,3 \pm 1,5$ % vs. $17,7 \pm 2,1$ % vs. $27,9 \pm 3,1$ % [31].

Um einen Vergleich der oben beschriebenen Studie mit den eigenen Daten vorzunehmen, dürfte am ehesten die 30-Tage-Mortalität bzw. die 30-Tage-Amputationsrate von Bedeutung sein. Schließlich handelte sich bei der eigenen Untersuchung um eine rein retrospektive Analyse ohne Nachverfolgung des weiteren Verlaufes. Folglich wurden nur die Daten des stationären Aufenthaltes berücksichtigt und diese dürften am ehesten mit dem 30-Tage-Intervall übereinstimmen, wenngleich im Einzelfall Patienten sowohl früher entlassen oder im anderen Fall länger als 30 Tage stationär beobachtet wurden. Sofern man unter diesen Bedingungen also einen Vergleich zulässt, kommt man zu dem Schluss, dass die Ergebnisse beider Studien hinsichtlich der Effektivität vergleichbar waren. Die Amputationsrate lag mit 10,4 % in etwa auf demselben Niveau wie bei Genovese et al. mit 9,3 %; ebenso die Mortalitätsrate, die mit 12,4 % nicht wesentlich höher lag als bei Genovese et al. mit 9,3 %. Die Ursache dafür, weshalb die Mortalitätsrate geringfügig höher lag, könnte dadurch bedingt gewesen sein, dass in der eigenen Studie nicht die 30-Tage-Mortalität zugrundegelegt wurde, sondern vielmehr die Mortalität während des stationären Aufenthaltes, der im Einzelfall und vor allem bei komplikationsbehafteten Verläufen die Dauer von 30 Tagen überschritten hatte.

Ein weiterer Faktor, der im Hinblick auf die Erfolgs- bzw. die Versagerquote (Amputation und/oder Tod) eine Rolle gespielt haben dürfte, ist die Lokalisation des Befundes. Im eigenen Patientengut war der Anteil der nicht erfolgreichen Therapie bei Patienten mit ALI der oberen Extremität signifikant größer (34,4 vs. 18,3 %; $p=0,031$). Dies dürfte einen negativen Effekt auf die Gesamtgruppe gehabt haben, wenngleich die obere Extremität bei nur 32 Patienten betroffen war. Anhand der Daten aus anderen Studien lässt sich diese Vermutung allerdings nicht untermauern, da in der Literatur ausnahmslos Fälle mit ALI der unteren Extremitäten berücksichtigt wurden.

4.1.2 Einflussgrößen auf Behandlungserfolg

Da die Entscheidung für das therapeutische Verfahren (endogene vs. offene Revaskularisation) stets individuell erfolgen sollte, scheint es von Relevanz, das Augenmerk auf Faktoren zu richten, die einen Einfluss auf den Ausgang der Behandlung haben könnten. Dies gilt für demografische Faktoren, wie zum Beispiel das Alter oder das Geschlecht, aber auch für Begleiterkrankungen, wie sie gerade bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen häufig zu finden sind.

Das Geschlecht sowie das Alter der Patienten hatte in der eigenen Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Die Erfolgsquote lag mit 81,1 % bei den Frauen etwa auf demselben Niveau wie bei den Männern mit 79,4 %. Hinsichtlich des Alters zeigte sich, dass erfolgreich behandelte Patienten zwar etwas jünger waren, die Differenz erreichte allerdings keine statistische Signifikanz ($66,0 \pm 14,6$ vs. $68,3 \pm 13,0$; $p=0,263$; n.s.).

In den frühen Studien aus den 1990er Jahren (Rochester-, STILE- und TOPAS-Studie) [63, 64, 78] wurde auf die beiden demografischen Faktoren nicht näher eingegangen, so dass ein Vergleich mit diesen wichtigen Studien nicht möglich war. Auffälligkeiten zeigten sich jedoch in den beiden Vergleichsuntersuchungen von Taha et al. und Genovese et al., die etwa zeitgleich mit der eigenen Studie durchgeführt worden waren. In beiden Untersu-

chungen ergaben sich signifikante Hinweise für einen Einfluss des Alters auf den Behandlungserfolg. So konnten Taha et al. zeigen, dass sich das Amputationsrisiko mit jedem Lebensjahr um etwa 3 % erhöht (Hazard Ratio: 1,03; $p < 0,001$) [80]. Zu einem fast ähnlichen Resultat kamen auch Genovese et al. im Rahmen einer multivariaten Analyse (Hazard Ratio: 1,04; $p < 0,001$), wobei sich das Risiko hier allerdings auf die 5-Jahres-Mortalität bezog [31].

Wie die Unterschiede der eigenen Ergebnisse mit den beiden anderen hier zitierten Studien zu erklären sind, lässt sich letztlich nicht sicher klären. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass ein Vergleich nur bedingt zulässig ist, da in der eigenen Untersuchung als Endpunkt für die Analyse das amputationsfreie Überleben herangezogen wurde, also die Kombination aus den Faktoren Amputation und Mortalität. In der Studie von Taha et al. hingegen war dieser Endpunkt die Amputation alleine; in der Studie von Genovese et al. war es die Mortalität.

Neben Alter und Geschlecht wurden als biometrische Faktoren auch die Körperlänge und das Gewicht erfasst, woraus der Body-Mass-Index (BMI) ermittelt werden konnte, welcher wiederum als möglicher Prognosefaktor diente.

Hinsichtlich des Faktors BMI hatte sich ein bemerkenswerter Befund ergeben. Erwartungsgemäß war zwar die Versagerquote (Amputation und/oder Tod) bei den Patienten mit Adipositas am größten (35,1 %), es zeigte sich jedoch, dass diese Quote nicht etwa, wie zu erwarten, bei den Normalgewichtigen beobachtet wurde, sondern bei den Patienten mit Übergewicht. Hier lag die Quote der nicht erfolgreich Behandelten bei 12,9 % und war damit nur etwa halb so hoch wie bei den Normalgewichtigen (25,8 %; $p = 0,043$).

Der Faktor BMI erwies sich auch in der multivariaten Analyse als signifikante und somit unabhängige Einflussgröße im Hinblick auf den Behandlungserfolg bzw. die Versagerquote. Patienten mit Adipositas wiesen eine 2,7-fach höhere Versager-Quote auf als Übergewichtige (95% CI: 1,19-6,27; $p = 0,018$). Der Unterschied zwischen Normal- und Übergewicht blieb hier allerdings ohne statistische Signifikanz.

Über die Gründe dieses eher paradoxen Phänomens kann nur spekuliert werden. Denkbar wäre, dass der normale oder ‚gesunde‘ BMI eher die Folge einer krankhaften Gewichtsreduktion war, als Folge eines gesunden Lebensstils. Das Normalgewicht könnte in diesen Fällen also krankheitsbedingt bzw. im Rahmen einer Multimorbidität interpretiert werden. Wie auch immer man das beobachtete Phänomen beurteilen möchte: ein gewisses Maß an Übergewicht scheint bei Patienten mit akuter Extremitäten-Ischämie den Ausgang der Behandlung positiv zu beeinflussen. Sofern allerdings dieses Übergewicht krankhafte Formen annimmt bzw. sich zu einer Adipositas hin entwickelt, geht dieser Vorteil wieder verloren bzw. verkehrt sich ins Gegenteil. Es ist anzunehmen, dass dann die damit verbundenen Ko-Morbiditäten wie Hypertonie oder Diabetes mellitus an Bedeutung gewinnen und sich negativ auf die Durchblutungsstörungen sowie auf den Gesundheitszustand insgesamt auswirken.

Leider wird weder in den drei o.g. prospektiven Studien aus den 1990er Jahren auf den Faktor Gewicht oder BMI eingegangen, noch in den späteren Studien, wie zum Beispiel den ebenfalls oben zitierten Studien von Taha et al. oder Genovese et al. [31, 80]. Ein Vergleich mit anderen Untersuchungen ist folglich nicht möglich. Aus der Studie von Genovese et al. geht lediglich hervor, dass ein Diabetes mellitus, der ja oft mit einer Adipositas assoziiert ist, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko darstellt. Das Phänomen, weshalb Übergewichtige eine günstigere Prognose aufweisen als Normalgewichtige ist damit allerdings nicht zu klären. Unabhängig davon wird in den vergangenen Jahren allerdings vermehrt das sog. Adipositas-Paradoxon diskutiert. Hintergrund hierfür ist eine Studie, in der gezeigt werden konnte, dass mäßig übergewichtige Patienten mit koronarer Herzkrankung (KHK) nur ein etwa halb hohes postoperatives Mortalitätsrisiko aufwiesen, wie Normalgewichtige (Hazard Ratio: 0,52). Wiederum stieg aber auch hier das Risiko meist dann wieder deutlich an, wenn das Übergewicht in eine Adipositas überging [1], wie dies auch in der eigenen Studie gezeigt werden konnte.

Ein Faktor, der im Zusammenhang mit akuter arterieller Extremitäten-Ischämie immer wieder auftaucht, ist die Nierenfunktion bzw. die Niereninsuffizienz, weshalb diese Ein-

flussgröße auch bei den eigenen Patienten näher analysiert wurde. Allerdings ist bei diesem Parameter zu berücksichtigen, dass methodisch bedingt die Häufigkeit in den einzelnen Studien starke Schwankungen aufweisen kann, je nachdem, wie die Niereninsuffizienz definiert wird. So trat der Faktor im eigenen Patientengut mit einer Häufigkeit von 38,1 % vergleichsweise häufig auf, weil als Definition die Kreatininkonzentration im Serum herangezogen wurde und jede Erhöhung oberhalb des Normalwertes als Insuffizienz gewertet wurde. Man könnte dies als eine Art Maximalvariante im Hinblick auf die Niereninsuffizienz betrachten.

In anderen Studien, wie zum Beispiel jener von Genovese et al. kam die Niereninsuffizienz mit einer Frequenz von 4,1 % wesentlich seltener vor, wobei hier nicht beschrieben wurde, wie der Faktor definiert wurde [31]. Vermutlich handelte es sich aber um eine eher schwerere Form, wie zum Beispiel bei Taha et al. beschrieben bzw. dort als „Endstage Renal Failure“ bezeichnet, also als Niereninsuffizienz im Endstadium oder als dekompensierte Niereninsuffizienz [80]. In der Studie von Kuopalla et al. hingegen, wurde bei 84 der 213 Patienten eine Niereninsuffizienz dokumentiert [49]. Die Rate war mit 39 % somit fast identisch, wie im eigenen Patientengut. Wie in der eigenen Studie wurde als Definition auch hier der Norm-Kreatininspiegel im Serum zugrunde gelegt [48]. Eine gleichsam hohe Niereninsuffizienz-Rate fand sich in der Thrombolyse-Studie von Grip et al., in die 749 Patienten eingeschlossen waren. Die Rate lag bei 32,4 %, wobei die Art der Insuffizienz nicht näher beschrieben wurde [36].

In der eigenen Studie konnte hinsichtlich des Endpunktes „Therapieversagen“ (Amputation und /oder Tod) kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz gezeigt werden. Die Versager-Quote lag bei Vorliegen des Faktors nur unwesentlich höher (21,2 vs. 18,9 %; $p=0,655$; n.s.). In anderen Studien konnte dieser Befund allerdings nicht bestätigt werden. Vielmehr war in der Studie von Kuopalla et al. die Amputationsrate bei niereninsuffizienten Patienten bzw. bei Patienten mit erhöhtem Kreatinin signifikant höher als in der Gesamtgruppe (35 vs. 26 %; $p=0,02$) [48].

In der Studie von Taha et al. ließ sich zeigen, dass die Niereninsuffizienz (hier: Endstage Renal Disease) hinsichtlich der Amputationsrate mit einem 7,3-fach erhöhten Risiko asso-

ziiert war (Hazard Ratio: 7,28; $p < 0,001$) [80]. Ein fast identisches Ergebnis fand sich auch in der Studie von Genovese et al., hier allerdings in Bezug auf die 5-Jahres-Mortalitätsrate und ohne nähere Angaben zur Art der Niereninsuffizienz (Hazard Ratio: 7,21; $p < 0,001$) [31].

Ein ebenfalls erhöhtes Niereninsuffizienz-bedingtes Risiko lag auch in der Studie von Grip et al. vor. Im Rahmen einer multivariaten Analyse war der Faktor mit einem etwa 4-fach erhöhtem Risiko im Hinblick auf die 30-Tages-Mortalität verbunden (Odds Ratio: 3,86; $p = 0,004$). Interessanterweise war der Befund nicht mehr signifikant, wenn als Endpunkt der Misserfolg (Amputation und/oder Tod) gesetzt wurde, wie dies auch in der eigenen Studie der Fall war [36]. Dies lässt abermals erkennen, wieso Studienergebnisse nicht ohne Weiteres miteinander vergleichbar sind bzw. weshalb abweichende Resultate beobachtet werden können.

4.2 Rolle von Thrombozyten bei ALI

Ein Faktor, der im Zusammenhang mit der akuten Extremitäten-Ischämie, soweit bekannt, bisher noch nicht untersucht wurde, ist die Rolle der Thrombozyten bzw. der Thrombozytopenie oder der Thrombozytose. Im Rahmen dieser Studie wurde deshalb der Versuch unternommen, etwaige Zusammenhänge näher zu untersuchen. Dies ist im folgenden Kapitel dargestellt. Im Anschluss an diesen Abschnitt findet sich ferner eine Analyse im Hinblick auf die Heparin-assoziierte Thrombozytopenie (HIT) als besondere Form der Thrombozytenverminderung.

4.2.1 Thrombozyten

Ähnlich den weiter oben dargestellten Analysen wurde auch der Einfluss der Thrombozyten auf die Erfolgs- (amputationsfreies Überleben) bzw. Misserfolgs-Quote (Amputation und/oder Tod) untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die mittlere Thrombozytenzahl bei Aufnahme keine signifikante Einflussgröße war. Sowohl bei den erfolgreich, als auch den

nicht erfolgreich behandelten Patienten, lagen die durchschnittlichen Werte auf ähnlichem Niveau ($249,2 \pm 105,6$ vs. $258,0 \pm 96,0 \times 10^3/\mu\text{l}$; $p=0,417$; n.s.).

Patienten die bei Aufnahme eine Thrombozytopenie ($<150 \times 10^3/\mu\text{l}$) oder einer Thrombozytose ($>450 \times 10^3/\mu\text{l}$) aufwiesen, konnten mit einem Anteil von 90,3 bzw. 92,3 % zwar häufiger erfolgreich behandelt werden als Patienten mit Normalbefunden (72,8 %), die Unterschiede zwischen diesen Subgruppen erreichten allerdings keine statistische Signifikanz.

Neben den absoluten Thrombozytenzahlen bei Aufnahme der Patienten (Ausgangsbefunde) wurden auch die Minimalwerte analysiert, wie sie während des stationären Aufenthaltes ermittelt wurden. Auch hierbei zeigten sich weder statistisch signifikante Auffälligkeiten noch Tendenzen.

Ein anderes Bild ergab sich jedoch bei Betrachtung der Thrombozyten-Verminderungen im Behandlungsverlauf. In der Gesamtgruppe fand sich eine durchschnittliche Verminderung von 26,7 %, wobei in der Gruppe der Therapieversager (Amputation und/oder Tod) die Verminderung größer war als in der Gruppe der erfolgreich Behandelten (29,9 vs. 26,0 %; $p=0,029$). Dieses Ergebnis spiegelte sich auch bei einem Subgruppenvergleich wider, bei dem ein Cut-Off von 20 % gesetzt wurde. Dieser Cut-Off wurde gewählt, weil auf diese Weise zwei etwa gleich große Subgruppen gebildet werden konnten (Verminderung von 0 bis 20 %: $n=107$ bzw. Verminderung von >20 %: $n=122$). Auf diese Weise wurde gewährleistet, dass ein signifikanter Befund nicht nur aufgrund einer zu kleinen Subgruppe ausblieb.

Dieser Vergleich ließ erkennen, dass Patienten, bei denen nur eine Verminderung der Thrombozyten von maximal 20 % aufgetreten war, signifikant häufiger erfolgreich behandelt werden konnten, als die übrigen Patienten mit einer Verminderung von mehr als 20 %. Umgekehrt waren die Behandlungsversager bei einer mehr als 20-prozentigen Verminderung häufiger als bei den übrigen Patienten (23,8 % bei >20 % vs. 13,7 % bei Verminderung von 0 bis 20 %; $p=0,035$).

Dass es sich beim Faktor Thrombozytenverminderung um eine signifikante und somit unabhängige Einflussgröße handelte, konnte auch im Rahmen der multivariaten Analyse gezeigt werden. Patienten mit einer Verminderung der Thrombozyten von mehr als 20 % wiesen eine 2,4-fach höhere Versager-Quote auf als Patienten mit geringerer Absenkung der Thrombozyten (95% CI: 1,10-5,13; $p=0,028$).

Aus diesen Befunden lässt sich die vorsichtige Hypothese ableiten, dass der Behandlungserfolg negativ mit der Thrombozyten-Verminderung korreliert. Je ausgeprägter die Reduktion der Thrombozyten während des stationären Aufenthaltes ist, desto geringer scheint bei ALI-Patienten der Behandlungserfolg zu sein.

Ob dieser Beobachtung eine klinische Bedeutung zukommt, lässt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht beurteilen. Als Prognosefaktor dürfte dem Befund zumindest keine Relevanz zukommen, da sich die maximale Thrombozyten-Verminderung in vielen, wenn nicht sogar den meisten Fällen aus Daten ergibt, die erst postoperativ erhoben werden. Es ist anzunehmen, dass der geringste Thrombozytenwert, der ja zur Berechnung der Differenz herangezogen wird, erst nach dem Eingriff auftritt.

Möglicherweise ist die Verminderung der Thrombozyten letztlich nur Ausdruck oder Folge der Schwere der Morbidität des Patienten. Dies würde dann auch zwanglos erklären, weshalb Patienten mit größerer Thrombozyten-Verminderung ein schlechteres Behandlungsergebnis aufweisen.

Da nahezu alle ALI-Patienten als Basistherapie mit Heparin behandelt werden, ist im Falle einer Thrombozyten-Verminderung auch stets an eine HIT zu denken. Sofern diese tatsächlich vorhanden sein sollte, ist davon auszugehen, dass sich das primäre Krankheitsbild der arteriellen Durchblutungsstörung bzw. der ALI dramatisch verschlechtern kann. In diesen Fällen wäre folglich das beobachtete Phänomen der Therapieversager bei Thrombozyten-Verminderung von mehr als 20 % erklärbar. Ob jenes Phänomen allerdings ausschließlich oder überwiegend auf der Basis einer HIT zu erklären ist, bleibt fraglich. Unstrittig ist allerdings, dass es im eigenen Patientengut HIT-Fälle bzw. Fälle mit positivem ELISA-Test gab. Auf diese wird im folgenden Kapitel abschließend näher eingegangen.

4.2.2 Heparin-assoziierte Thrombozytopenie (HIT)

Die HIT ist eine gefürchtete Komplikation, die zu einer immunologisch bedingten Verminderung der Thrombozyten führt und die häufig mit thrombo-embolischen Ereignissen assoziiert ist [5] (siehe auch Einleitung, Kap. 1.3.3, S. 25 ff.). Überraschenderweise konnte im Rahmen dieser Studie nicht gezeigt werden, dass der positive HIT-Test (ELISA-Test) mit einer höheren Komplikationsrate resp. einer höheren therapeutischen Versagerquote (Amputation und/der Tod) verbunden war. Vielmehr war die Quote der nicht erfolgreichen Therapie bei Patienten mit positivem HIT-Test sogar etwas geringer als bei den HIT-Test-negativen Patienten. Die Differenz erreichte allerdings keine statistische Signifikanz (21,4 vs. 27,3 %; $p=1,000$; n.s.).

Weshalb bei den Patienten, trotz positivem HIT-Test, keine erhöhte Therapie-Versagerquote beobachtet werden konnte, ist unklar. Zumindest teilweise könnte das Ergebnis jedoch methodisch bedingt sein, da nur bei einem relativ kleinen Teil der Patienten ein HIT-Test durchgeführt wurde ($n=47$ von 307). Und nur bei 14 dieser 47 Patienten fiel dieser Test positiv aus. Insofern ergaben sich für die statistischen Analysen relativ kleine Subgruppen. Die Zahl der HIT-Test-positiven Patienten mit erfolgloser Behandlung betrug beispielsweise nur $n=3$.

Ein bedeutender Aspekt dürfte jedoch auch sein, dass zwar etwa die Hälfte der Patienten bei HIT Embolien oder Thrombosen entwickeln, diese jedoch meist venöser Art sind. Arterielle Verschlüsse kommen mit ca. 10 % vergleichsweise selten vor. Und diese sind dann wiederum nur in 10 bis 30 % der Fälle mit einer Amputation und/oder mit dem Tod der Patienten verbunden [2, 5, 43, 86]. Hinzu kommt, dass der ELISA-Test in vielen Fällen ein falsch-positives Ergebnis aufweist, folglich also nicht beweisend für eine HIT ist [2, 9, 55]. Nicht zuletzt ist erwähnenswert, dass sich in den letzten Jahren die Hinweise dahingehend verdichten, dass die Problematik der HIT überschätzt wird [9, 14, 15]. In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass zwar die HIT-Verdachtsquote mit etwa 3 % noch im Rahmen dessen lag, was auch in anderen Studien gezeigt werden konnte, dass

jedoch die Quote der tatsächlich nachgewiesenen Fälle mit weniger als 0,5 % deutlich geringer war [9].

Legt man die Daten von Burnett et al. zugrunde, nach denen von insgesamt ca. 14.600 Patienten nur 36 als tatsächlich HIT-positiv gewertet wurden, so wären in der eigenen Studie anstatt der 14 als positiv getesteten Patienten maximal 1 bis 2 tatsächlich positiv gewesen. Vor diesem Hintergrund kann es nicht weiter überraschen, dass die HIT keinen erkennbaren Einfluss auf den Behandlungserfolg bzw. den Misserfolg hatte. Um unter den gegebenen Umständen einen Effekt feststellen zu können, hätte das Kollektiv mindestens 10-mal so groß sein bzw. mehrere 1.000 Patienten einschließen müssen.

Die HIT tritt bekanntermaßen nicht unter allen Umständen gleich häufig auf. Unumstritten ist, dass die Komplikation unter Verabreichung unfractioniertem Heparin (UFH) wesentlich häufiger vorkommt, als unter Prophylaxe oder Therapie mit den moderneren niedermolekularen Heparinen (NMH; z.B. Fraxiparin®). Bekannt ist aber auch, dass das Phänomen beispielsweise bei Schwangeren verhältnismäßig selten vorkommt, oder dass es bei chirurgischen Patienten häufiger auftritt als bei internistischen [5]. Vor diesem Hintergrund war die Frage von Interesse, welche der im Rahmen dieser Studie erfassten Variablen einen Einfluss auf die HIT bzw. den HIT-Test (ELISA) haben könnten.

Die Analyse der Daten zeigte, dass bei OP-Patienten (offene Revaskularisation) mehr als doppelt so oft ein positiver Test vorlag, wie bei den Lyse-Patienten (endovaskuläre Revaskularisation) (36,4 vs. 14,3 %). Dies ist insofern in Übereinstimmung mit der Literatur, als dass, wie oben bereits erwähnt, die HIT bei chirurgischen Patienten häufiger auftritt als bei internistischen. Die Differenz erreichte in der eigenen Studie, trotz der großen Ausprägung, keine statistische Signifikanz ($p=0,175$). Dies könnte daran gelegen haben, dass die Fallzahlen in den Subgruppen zu gering waren. Im Übrigen darf nicht außer Acht gelassen werden, dass ein positiver ELISA-Test nicht zwingend bedeuten muss, dass auch tatsächlich eine HIT vorliegt, wie weiter oben bereits erläutert.

Ebenfalls keinen signifikanten Einfluss hatten die epidemiologischen Variablen: Alter und Geschlecht. Gemäß Literatur wäre die HIT häufiger bei Frauen als bei Männern zu erwarten, ferner häufiger bei älteren als bei jüngeren Patienten. Die eigenen Ergebnisse deuten jedoch tendenziell eher in die andere Richtung. Frauen wiesen etwas weniger oft einen positiven Test auf als Männer und die Patienten mit positivem Test waren durchschnittlich etwas jünger als die negativ Getesteten. Bei allen Vergleichen bleibt allerdings die statistische Signifikanz aus.

Zwei weitere Faktoren, die untersucht wurden, waren BMI und Niereninsuffizienz. In beiden Fällen konnte jedoch weder ein statistisch signifikanter Befund, noch eine Tendenz aufgezeigt werden.

Wenig überraschend war grundsätzlich, dass die Minimalwerte der Thrombozyten einen signifikanten Einfluss auf den HIT-Test hatten. Überraschend war jedoch, dass dieser Einfluss nicht dem erwarteten Ergebnis entsprach. So hätte man erwartet, dass eher geringe Thrombozytenwerte mit einem positiven Test assoziiert sind. Zu beobachten war jedoch das Gegenteil. Ein positiver Test fand sich bei jenen Patienten, die mit Mittel signifikant höhere Thrombozyten-Minimalwerte aufwiesen ($203,2 \pm 105,4$ vs. $142,6 \pm 70,0 \times 10^3/\mu\text{l}$; $p=0,027$). Wie dies mit einem Test, der doch eher ein Indiz für eine Thrombozyten-Verminderung gelten sollte, vereinbar ist, bleibt fraglich. Es lässt sich aber erkennen, dass der ELISA-HIT-Test kein zuverlässiges Instrument für die Diagnose einer HIT darstellt, was auch von anderer Seite bereits festgestellt wurde [9].

Dass die Thrombozytenwerte bei Aufnahme bzw. die Ausgangsbefunde keinen Einfluss auf den HIT-Test haben, entsprach den Erwartungen. Es gibt keinen vernünftigen Grund für die Annahme, dass Patienten mit primär verminderten Thrombozytenwerten eher zu einer HIT neigen.

Nicht erwartungsgemäß war jedoch der Befund hinsichtlich der prozentualen Thrombozyten-Verminderung (Ausgangswert minus Minimalwert). Patienten mit negativem Test ließen eine höhere durchschnittliche Reduktion der Thrombozyten erkennen, als solche mit positivem Test. Die Differenz blieb allerdings ohne statistische Signifikanz ($35,1 \pm 25,9$ vs. $28,2 \pm 19,3$ %; $p=0,405$; n.s.). Unabhängig von der fehlenden Signifikanz wäre jedoch zu

erwarten gewesen, dass ein positiver Test eher mit einer höheren Thrombozyten-Verminderung einhergeht als mit einer geringeren. Auch dies deutet letztlich aber lediglich wieder darauf hin, dass der ELISA-Test im Hinblick auf die HIT ein fragliches Instrument darstellt.

Effektiver als der Labortest ist nach Auffassung von Burnett et al. der sog. HIT-4T-Score nach Warkentin, wie er in der Einleitung näher dargestellt ist (Tab. 6 auf S. 29) [9, 87]. Sollte sich anhand dieses Scores ein begründeter Verdacht ergeben, so könnte dieser mittels eines funktionellen Labortests, wie zum Beispiel dem Serotonin-Freisetzungstest, verifiziert werden. Für die klinische Routine ist dieser Test leider ungeeignet, weil er technisch anspruchsvoll, teuer und zeitaufwändig ist [9]. Der 4T-Test hingegen kann schnell und mit wenig Aufwand anhand weniger Daten durchgeführt werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der Einfluss verschiedener Faktoren auf die HIT nicht dem entsprach, was grundsätzlich zu erwarten wäre. Dies lag vermutlich daran, dass der HIT-Test, der die Grundlage der Analysen bildete, nicht mit einer tatsächlichen HIT einherging. Dies erklärt möglicherweise auch, weshalb kein Zusammenhang zwischen dem HIT-Test und dem Behandlungsergebnis gezeigt werden konnte, obgleich bei einer tatsächlichen HIT durchaus mit einem schlechteren Ausgang bzw. einer höheren Rate an Amputationen und/oder Todesfällen gerechnet werden kann. Im Übrigen scheint es so zu sein, dass eine echte HIT derart selten auftritt, dass sie im Rahmen einer Studie, wie hier durchgeführt, kaum einen erkennbaren Einfluss haben dürfte.

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Unter Berücksichtigung der Einschränkungen, wie sie mit einer retrospektiven Studie verbunden sind, ließen die eigenen Ergebnisse, vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage, erkennen, dass die Lyse-Therapie bzw. die endovaskuläre Revaskularisation Vorteile gegenüber den offenen Verfahren aufweist. Es konnte gezeigt werden, dass die Lyse-Therapie im Hinblick auf das amputationsfreie Überleben ein deutlich besseres

Ergebnis aufwies, als die offene Revaskularisation. Hierbei ist zwar zwingend zu berücksichtigen, dass in dieser Studie keine Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Verfahren erfolgte und sich deshalb ein direkter Vergleich verbietet. Vor dem Hintergrund der früheren prospektiven und randomisierten Studien ist jedoch davon auszugehen, dass die endovaskuläre Revaskularisation tatsächlich Vorteile gegenüber den offenen bzw. operativen Verfahren aufweist. Grund hierfür dürfte sein, dass es sich bei der Lyse um das schonendere Verfahren handelt, wovon insbesondere Risikopatienten profitieren dürften.

Unabhängig hiervon gilt jedoch weiterhin, dass die Entscheidung für das jeweilige Verfahren individuell zu treffen ist. Grundsätzlich alle Patienten mittels Lyse-Therapie zu behandeln wäre sicherlich nicht empfehlenswert, was insbesondere für weit fortgeschrittene oder hochakute Fälle gilt. Zu berücksichtigen ist auch, dass es sich bei der endovaskulären Revaskularisation um sehr anspruchsvolle Verfahren handelt, die hohe Anforderungen an das Personal und die Ausstattung einer Klinik stellen. Letztlich müssen bei der Wahl der Therapie auch solche Aspekte in die Überlegungen mit einbezogen werden.

Der wesentliche Unterschied zwischen einem endovaskulären und einem offenen Verfahren ist, dass mit Letzterem eine raschere Durchblutung zu erreichen ist, weshalb bei hochakuten Patienten oft dem offenen Verfahren der Vorzug gegeben wird. Im Hinblick auf das sog. Revaskularisationssyndrom kann sich dieser Vorteil allerdings auch ins Gegenteil verkehren, weshalb unter bestimmten Umständen wiederum der Lyse-Therapie der Vorzug einzuräumen ist.

Unter Berücksichtigung aller Fakten und Studienergebnisse kommen die meisten Empfehlungen und Leitlinien zu dem Schluss, dass als primäres Verfahren, wann immer möglich, die Lyse-Therapie gewählt werden sollte. Nur wenn dies aus individuellen Gründen nicht infrage kommt, sollte das offene Verfahren gewählt werden.

Im Rahmen dieser Studie wurde, ähnlich anderen Studien dieser Art, auch untersucht, welchen Einfluss bestimmte Faktoren auf den Ausgang eines Verfahrens haben. Ergänzend wurde auch der Versuch unternommen, die Rolle der Heparin-assoziierten Throm-

bozytopenie (HIT) zu klären. Hierbei kommt man letztlich zu der Schlussfolgerung, dass dem einen oder anderen Faktor zwar eine gewisse prognostische Bedeutung zukommen kann, bei der Entscheidungsfindung sind diese Faktoren aber nicht hilfreich. So kann beispielsweise eine Niereninsuffizienz zwar den Ausgang negativ beeinflussen, dies gilt aber mutmaßlich für beide Verfahren gleichermaßen, so dass dieser Aspekt kaum richtungsweisend ist. Dies gilt zumindest solange, bis man sicher nachweisen kann, dass Patienten mit Niereninsuffizienz generell bei einem der beiden Verfahren eine bessere Prognose aufweisen. Methodisch scheint dies allerdings schwer zu untersuchen zu sein, weil letztlich die beiden Hauptgruppen einer Studie (endovaskuläre vs. offene Revaskularisation) kaum direkt miteinander zu vergleichen sein dürften. Voraussetzung wäre hier eine streng randomisierte Studie, die sich heute jedoch aus ethischen Gründen verbietet. Die Zuordnung zu einem der beiden Verfahren darf schließlich nicht dem Zufall überlassen werden, sondern ist, wie bereits mehrfach erwähnt, individuell zu treffen, wenngleich es auch gewisse Richtlinien gibt.

Auch der HIT scheint im Zusammenhang mit einer ALI keine größere Bedeutung zuzukommen. Im begründeten Verdachtsfalle sollte jedoch die Behandlung abgebrochen und ein zuverlässiger Labortest veranlasst werden. In jedem Fall sollte in solchen Fällen jedoch der sog. 4T-Test mit herangezogen werden, da augenscheinlich das Problem der HIT in der Vergangenheit überschätzt wurde – vermutlich aufgrund des nicht sehr zuverlässigen ELISA-Tests oder weil man bisweilen jede ausgeprägtere Thrombozytopenie per se als HIT-Fall betrachtete, was nicht mit der Realität übereinstimmt, wie man heute weiß.

Fakt ist leider, dass die ALI nach wie vor mit einer relativ hohen Amputations- und Mortalitäts-Rate verbunden ist. Die künftige Forschung sollte folglich dem Zweck dienen, wie man dem schlechten Behandlungsausgang durch neue oder verbesserte Verfahren entgegenwirken kann. Im Hinblick auf die endovaskuläre Revaskularisation könnten hier insbesondere Kombinationen aus Lyse und mechanischer Bearbeitung der Verschlüsse erfolgversprechend sein. Ferner wäre auch die Bedeutung der Hybrid-Therapien, als einer Kombination aus endovaskulärer und offener Revaskularisation, zu untersuchen. Das

Wichtigste könnte allerdings sein, dass man durch frühzeitiges Erkennen und frühzeitige Intervention eine akute arterielle Verschlusskrankheit gar nicht erst aufkommen lassen sollte. Die Prophylaxe und Behandlung potentieller Gefäß-Risikofaktoren sollte noch mehr an Bedeutung gewinnen, als es bisher ohnehin sicherlich schon der Fall ist. Damit verbunden sein sollte auch eine Aufklärung der Patienten, um diese in die Lage zu versetzen, ihr Risiko selbst besser einschätzen zu können, damit sie sich ggf. frühzeitig in ärztliche Behandlung begeben. Die Beobachtung, dass Männer in fast allen ALI-Studien überrepräsentiert sind, obgleich es die Frauen sind, die häufiger von arteriellen Verschlusskrankungen betroffen sind, legt den Verdacht nahe, dass männliche Patienten ihren Gesundheitszustand oft falsch einschätzen bzw. dass sie bestimmte Beschwerden und Symptome eher unterschätzen. Die Folge ist, dass Männer häufiger unter der Maximalvariante der arteriellen Verschlusskrankheit in Form einer ALI leiden als Frauen. Jenes Klientel scheint deshalb hinsichtlich der Aufklärung der besonderen Aufmerksamkeit zu bedürfen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich die Lyse-Therapie seit den 1990er Jahren als wirkungsvolles Verfahren etabliert hat. Um der nach wie vor hohen Amputations- und Mortalitäts-Rate entgegenwirken zu können, dürften drei Faktoren entscheidend sein: (1) Optimale Nutzung der derzeitigen Therapieoptionen. (2) Entwicklung neuer endovaskulärer Verfahren. (3) Aufklärung der Patienten und Prophylaxe.

5 Literaturverzeichnis

1. Angeras, O., P. Albertsson, K. Karason, T. Ramunddal, G. Matejka, S. James, B. Lagerqvist, A. Rosengren, and E. Omerovic (2013) Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Eur Heart J.* 34: 345-353.
2. Arepally, G.M. and T.L. Ortel (2010) Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med.* 61: 77-90.
3. AWMF (2015) S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). ed. A.d.W.M. Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Marburg: 238 S.
4. Baril, D.T., K. Ghosh, and A.B. Rosen (2014) Trends in the incidence, treatment, and outcomes of acute lower extremity ischemia in the United States Medicare population. *J Vasc Surg.* 60: 669-677.e662.
5. Bartholomew, J.R. (2014) Heparin-induced thrombocytopenia. In: J.R. Bartholomew and A. Lichtin (Hrsg) *The coagulation consult: a case-based guide*. Springer, Heidelberg; New York, S. 215-230
6. Berg, A., S.C. Bischoff, M. Colombo-Benkmann, T. Ellrott, H. Hauner, C. Heintze, U. Kanthak, D. Kunze, N. Stefan, M. Teufel, M. Wabitsch, and A. Wirth (2014) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“ (Version 2.0), ed. Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, and Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin, DAG (Deutsche Adipositas-Gesellschaft): Martinsried: 105 S.
7. Bergqvist, D., T. Troeng, J. Elfstrom, B. Hedberg, K.G. Ljungstrom, L. Norgren, and P. Ortenwall (1998) Auditing surgical outcome: ten years with the Swedish Vascular Registry-Swedvasc. The Steering Committee of Swedvasc. *Eur J Surg Suppl:* 3-8.
8. Berridge, D.C., D.O. Kessel, and I. Robertson (2013) Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev:* Cd002784.
9. Burnett, A.E., H. Bowles, M.E. Borrego, T.N. Montoya, D.A. Garcia, and C. Mahan (2016) Heparin-induced thrombocytopenia: reducing misdiagnosis via collaboration between an inpatient anticoagulation pharmacy service and hospital reference laboratory. *J Thromb Thrombolysis.* 42: 471-478.
10. Byrne, R.M., A.G. Taha, E. Avgerinos, L.K. Marone, M.S. Makaroun, and R.A. Chaer (2014) Contemporary outcomes of endovascular interventions for acute limb ischemia. *J Vasc Surg.* 59: 988-995.
11. Callum, K. and A. Bradbury (2000) ABC of arterial and venous disease: Acute limb ischaemia. *BMJ.* 320: 764-767.

12. Comerota, A.J., F.A. Weaver, J.D. Hosking, J. Froehlich, H. Folander, B. Sussman, and K. Rosenfield (1996) Results of a prospective, randomized trial of surgery versus thrombolysis for occluded lower extremity bypass grafts. *Am J Surg.* 172: 105-112.
13. Creager, M.A., J.A. Kaufman, and M.S. Conte (2012) Clinical practice. Acute limb ischemia. *N Engl J Med.* 366: 2198-2206.
14. Cuker, A. (2011) Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in 2011: an epidemic of overdiagnosis. *Thromb Haemost.* 106: 993-994.
15. Cuker, A., G. Arepally, M.A. Crowther, L. Rice, F. Datko, K. Hook, K.J. Propert, D.J. Kuter, T.L. Ortel, B.A. Konkle, and D.B. Cines (2010) The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost.* 8: 2642-2650.
16. Cuker, A. and D.B. Cines (2012) How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 119: 2209-2218.
17. de Donato, G., F. Setacci, P. Sirignano, G. Galzerano, R. Massaroni, and C. Setacci (2014) The combination of surgical embolectomy and endovascular techniques may improve outcomes of patients with acute lower limb ischemia. *J Vasc Surg.* 59: 729-736.
18. Debus, E.S. and R.T. Grundmann (2015) Akute Extremitätenischämie. In: E.S. Debus and R.T. Grundmann (Hrsg) *Evidenzbasierte Gefäßchirurgie.* Springer, Berlin; Heidelberg, S. 129-142
19. Debus, E.S., D. Manzoni, C.-A. Behrendt, F. Heidemann, and R.T. Grundmann (2016) Endovaskuläre vs. konventionelle Gefäßchirurgie – antiquiertes Denken? *Chirurg.* 87: 308-315.
20. Denzel, C. and W. Lang (2008) Kritische Extremitätenischämie. *Chirurg.* 79: 495-508.
21. Duran, M., A. Oberhuber, H. Schelzig, and F. Simon (2016) Aktueller Forschungsstand zur akuten Extremitätenischämie. *Gefäßchirurgie.* 21: 83-90.
22. Eckart, W. (2009) *Geschichte der Medizin: Fakten, Konzepte, Haltungen,* Springer: Berlin, Heidelberg.
23. Eckstein, H.-H. (1998) Akute Extremitätenischämie. *Chirurg.* 69: 786-800.
24. Eckstein, H.-H. (2012) Gefäßchirurgie. In: J.R. Siewert and H.J. Stein (Hrsg) *Chirurgie* (9. Aufl.). Springer, Berlin; Heidelberg, S. 479-546
25. Eckstein, H.-H., E. Knipfer, M. Trenner, A. Kühnl, and H. Söllner (2014) Epidemiologie und Behandlung der PAVK und der akuten Extremitätenischämie in deutschen Krankenhäusern von 2005 bis 2012. *Gefäßchirurgie.* 19: 117-126.
26. Fidler, E. and L.B. Jaques (1948) The effect of commercial heparin on the platelet count. *J Lab Clin Med.* 33: 1410-1423.

27. Fogarty, T.J., J.J. Cranley, R.J. Krause, E.S. Strasser, and C.D. Hafner (1963) A method for extraction of arterial emboli and thrombi. *Surg Gynecol Obstet.* 116: 241-244.
28. Fowkes, F.G., V. Aboyans, F.J. Fowkes, M.M. McDermott, U.K. Sampson, and M.H. Criqui (2016) Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol.*
29. Fukuda, I., M. Chiyoya, S. Taniguchi, and W. Fukuda (2015) Acute limb ischemia: contemporary approach. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 63: 540-548.
30. Ganzer, D., A. Gutezeit, and G. Mayer (1999) Gefahrenpotentiale in der medikamentösen Thromboseprophylaxe. Niedermolekulare Heparine versus Standardheparin. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 137: 457-461.
31. Genovese, E.A., R.A. Chaer, A.G. Taha, L.K. Marone, E. Avgerinos, M.S. Makaroun, and D.T. Baril (2016) Risk Factors for Long-Term Mortality and Amputation after Open and Endovascular Treatment of Acute Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg.* 30: 82-92.
32. Go, M.R. (2012) Management of the Patient with Acute Limb Ischemia. In: S. Rajagopalan, S.M. Dean, E.R. Mohler, and D. Mukherjee (Hrsg) *Manual of Vascular Diseases.* Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, S. 137-148
33. Greinacher, A. (2003) Heparininduzierte Thrombozytopenie. *Dtsch Arztebl.* 100: 2220-2229.
34. Greinacher, A., B. Farner, H. Kroll, T. Kohlmann, T.E. Warkentin, and P. Eichler (2005) Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost.* 94: 132-135.
35. Greinacher, A., I. Michels, U. Liebenhoff, P. Presek, and C. Mueller-Eckhardt (1993) Heparin-associated thrombocytopenia: immune complexes are attached to the platelet membrane by the negative charge of highly sulphated oligosaccharides. *Br J Haematol.* 84: 711-716.
36. Grip, O., M. Kuoppala, S. Acosta, A. Wanhainen, J. Akesson, and M. Bjorck (2014) Outcome and complications after intra-arterial thrombolysis for lower limb ischaemia with or without continuous heparin infusion. *Br J Surg.* 101: 1105-1112.
37. Halter, G., K.-H. Orend, and L. Sunder-Plassmann (2003) Die akute Extremitätenischämie. *Chirurg.* 74: 1118-1127.
38. Haumer, M. and E. Minar (2005) Die lokale Thrombolysetherapie arterieller Gefäßverschlüsse - Indikation, Nutzen, Risiken, Technik. *Z Gefäßmed.* 2: 12-18.
39. Hejazi, S.M. (2001) Gefäßchirurgie. Ein historischer Rückblick. *Hess Ärztebl.* 8: 379-381.
40. Hoffmann, U., B. Steckmeier, and F. Tató (2001) Lokale Thrombolysse. *Gefäßchirurgie.* 6: S47-S50.
41. Huppert, P., J. Tacke, and H. Lawall (2010) S3-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Radiologe.* 50: 7-15.

42. Hursting, M.J., K.L. Alford, J.C. Becker, R.L. Brooks, J.L. Joffrion, G.D. Knappenberger, P.W. Kogan, T.P. Kogan, A.A. McKinney, and R.P. Schwarz, Jr. (1997) Novastan (brand of argatroban): a small-molecule, direct thrombin inhibitor. *Semin Thromb Hemost.* 23: 503-516.
43. Jang, I.K. and M.J. Hursting (2005) When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 111: 2671-2683.
44. Junqueira, D.R., E. Perini, R.R. Penholati, and M.G. Carvalho (2012) Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev:* Cd007557.
45. Kleinschmidt, S. and T.U. Seyfert (1999) Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT). *Anaesthesist.* 48: 771-785.
46. Klonaris, C., S. Georgopoulos, A. Katsargyris, N. Tsekouras, C. Bakoyiannis, A. Giannopoulos, and E. Bastounis (2007) Changing patterns in the etiology of acute lower limb ischemia. *Int Angiol.* 26: 49-52.
47. Korabathina, R., A.R. Weintraub, L.L. Price, N.K. Kapur, C.D. Kimmelstiel, M.D. lafrati, and S.M. Ali Tahir (2013) Twenty-year analysis of trends in the incidence and in-hospital mortality for lower-extremity arterial thromboembolism. *Circulation.* 128: 115-121.
48. Kuoppala, M., J. Akesson, P. Svensson, B. Lindblad, S. Franzen, and S. Acosta (2011) Risk factors for haemorrhage during local intra-arterial thrombolysis for lower limb ischaemia. *J Thromb Thrombolysis.* 31: 226-232.
49. Kuoppala, M., S. Franzen, B. Lindblad, and S. Acosta (2008) Long-term prognostic factors after thrombolysis for lower limb ischemia. *J Vasc Surg.* 47: 1243-1250.
50. Lindhoff-Last, E., R. Nakov, F. Misselwitz, H.K. Breddin, and R. Bauersachs (2002) Incidence and clinical relevance of heparin-induced antibodies in patients with deep vein thrombosis treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol.* 118: 1137-1142.
51. Linkins, L.A., A.L. Dans, L.K. Moores, R. Bona, B.L. Davidson, S. Schulman, and M. Crowther (2012) Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 141: e495S-530S.
52. Linkins, L.A. and T.E. Warkentin (2008) The approach to heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Respir Crit Care Med.* 29: 66-74.
53. Lo, G.K., D. Juhl, T.E. Warkentin, C.S. Sigouin, P. Eichler, and A. Greinacher (2006) Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost.* 4: 759-765.
54. Lubenow, N., R. Kempf, A. Eichner, P. Eichler, L.E. Carlsson, and A. Greinacher (2002) Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest.* 122: 37-42.

55. Marler, J., J. Unzaga, S. Stelts, and C.S. Oliphant (2015) Consequences of treating false positive heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*. 40: 512-514.
56. Mensink, G.B.M., A. Schienkiewitz, M. Haftenberger, T. Lampert, T. Ziese, and C. Scheidt-Nave (2013) Overweight and obesity in Germany. *Bundesgesundheitsbl*. 56: 786-794.
57. Minar, E. (2009) Akute periphere Ischämie. *Wiener Klin Wochenschr Educ*. 4: 77-90.
58. Morrison, H.L. (2006) Catheter-directed thrombolysis for acute limb ischemia. *Semin Intervent Radiol*. 23: 258-269.
59. Naidoo, N.G., P.S. Rautenbach, and D. Kahn (2013) Acute lower extremity ischaemia. *CME*. 31: 201-205.
60. Nehler, M.R., S. Duval, L. Diao, B.H. Annex, W.R. Hiatt, K. Rogers, A. Zakharyan, and A.T. Hirsch (2014) Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *J Vasc Surg*. 60: 686-695.e682.
61. Norgren, L., W.R. Hiatt, J.A. Dormandy, M.R. Nehler, K.A. Harris, and F.G. Fowkes (2007) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 45 Suppl S: S5-67.
62. Oguzkurt, L., U. Ozkan, B. Gumus, I. Coskun, N. Koca, and O. Gulcan (2010) Percutaneous aspiration thrombectomy in the treatment of lower extremity thromboembolic occlusions. *Diagn Interv Radiol*. 16: 79-83.
63. Ouriel, K., C.K. Shortell, J.A. DeWeese, R.M. Green, C.W. Francis, M.V. Azodo, O.H. Gutierrez, J.V. Manzione, C. Cox, and V.J. Marder (1994) A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg*. 19: 1021-1030.
64. Ouriel, K., F.J. Veith, and A.A. Sasahara (1998) A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. *N Engl J Med*. 338: 1105-1111.
65. Palfreyman, S.J., A. Booth, and J.A. Michaels (2000) A systematic review of intra-arterial thrombolytic therapy for lower-limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 19: 143-157.
66. Patel, N.H., V.N. Krishnamurthy, S. Kim, W.E. Saad, S. Ganguli, T.G. Walker, and B. Nikolic (2013) Quality improvement guidelines for percutaneous management of acute lower-extremity ischemia. *J Vasc Interv Radiol*. 24: 3-15.
67. Patlola, R.R. and C. Walker (2015) Acute ischemic syndromes of the peripheral arteries. In: P. Lanzer (Hrsg) *PanVascular medicine* (2. Aufl.). Springer, Berlin; Heildeberg; New York, S. 3073-3098
68. Pratt, G.H. and E. Krahel (1954) Surgical therapy for the occluded artery. *Am J Surg*. 87: 722-729.

69. Reininger, C.B., A. Greinacher, J. Graf, R. Lasser, B. Steckmeier, and L. Schweiberer (1996) Platelets of patients with peripheral arterial disease are hypersensitive to heparin. *Thromb Res.* 81: 641-649.
70. Roberts, B., F.E. Rosato, and E.F. Rosato (1964) Heparin - a cause of arterial emboli? *Surgery.* 55: 803-808.
71. Rutherford, R.B. (2009) Clinical staging of acute limb ischemia as the basis for choice of revascularization method: when and how to intervene. *Semin Vasc Surg.* 22: 5-9.
72. Rutherford, R.B., J.D. Baker, C. Ernst, K.W. Johnston, J.M. Porter, S. Ahn, and D.N. Jones (1997) Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 26: 517-538.
73. Sakr, Y. (2011) Heparin-induced thrombocytopenia in the ICU: an overview. *Crit Care.* 15: 211.
74. Schmitz-Rixen, T., F. Adili, R. Bauersachs, I. Eichler, J. Hoffmann, J. Klocker, J. Kobba, T. Petzold, H. Wenk, and R.T. Grundmann (2014) Antikoagulation mit Argatroban bei vaskulären und endovaskulären Operationen und Interventionen und Verdacht auf heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II). *Gefäßchirurgie.* 19: 667-674.
75. Schumann, R., J. Rieger, and M. Ludwig (2007) Acute Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Med Klin.* 102: 457-471.
76. Shantsila, E., G.Y. Lip, and B.H. Chong (2009) Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management. *Chest.* 135: 1651-1664.
77. Simon, F., A. Busch, A. Oberhuber, H. Schelzig, and M. Duran (2016) Pathophysiologie der akuten Extremitätenischämie. *Gefäßchirurgie.* 21: 91-95.
78. STILE Investigators (1994) Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg.* 220: 251-266; discussion 266-258.
79. Swan, S.K., J.V. St Peter, L.J. Lambrecht, and M.J. Hursting (2000) Comparison of anticoagulant effects and safety of argatroban and heparin in healthy subjects. *Pharmacotherapy.* 20: 756-770.
80. Taha, A.G., R.M. Byrne, E.D. Avgerinos, L.K. Marone, M.S. Makaroun, and R.A. Chaer (2015) Comparative effectiveness of endovascular versus surgical revascularization for acute lower extremity ischemia. *J Vasc Surg.* 61: 147-154.
81. Tendera, M., V. Aboyans, M.L. Bartelink, I. Baumgartner, D. Clement, J.P. Collet, A. Cremonesi, M. De Carlo, R. Erbel, F.G. Fowkes, M. Heras, S. Kownator, E. Minar, J. Ostergren, D. Poldermans, V. Riambau, M. Roffi, J. Rother, H. Sievert, M. van Sambeek, and T. Zeller (2011) ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis

- and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 32: 2851-2906.
82. Towne, J.B., V.M. Bernhard, C. Hussey, and J.C. Garancis (1979) White clot syndrome. Peripheral vascular complications of heparin therapy. *Arch Surg*. 114: 372-377.
 83. van den Berg, J.C. (2010) Thrombolysis for acute arterial occlusion. *J Vasc Surg*. 52: 512-515.
 84. von Allmen, R.S., A. Anjum, J.T. Powell, and J.J. Earnshaw (2015) Hospital trends of admissions and procedures for acute leg ischaemia in England, 2000-2011. *Ann R Coll Surg Engl*. 97: 59-62.
 85. Walker, T.G. (2009) Acute limb ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol*. 12: 117-129.
 86. Warkentin, T.E. (2003) Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol*. 121: 535-555.
 87. Warkentin, T.E. (2004) Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation*. 110: e454-458.
 88. Warkentin, T.E. (2007) Clinical Picture of Heparin-Induced Thrombocytopenia. In: T.E. Warkentin and A. Greinacher (Hrsg) *Heparin-induced thrombocytopenia* (4. Aufl.). Informa Healthcare, New York, S. 21-66
 89. Warkentin, T.E. (2007) History of Heparin-Induced Thrombocytopenia. In: T.E. Warkentin and A. Greinacher (Hrsg) *Heparin-induced thrombocytopenia* (4. Aufl.). Informa Healthcare, New York, S. 1-20
 90. Warkentin, T.E. (2011) How I diagnose and manage HIT. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011: 143-149.
 91. Warkentin, T.E. and A. Greinacher (2007) Laboratory Testing for Heparin-Induced Thrombocytopenia. In: T.E. Warkentin and A. Greinacher (Hrsg) *Heparin-induced thrombocytopenia* (4. Aufl.). Informa Healthcare, New York, S. 227-260
 92. Warkentin, T.E., A. Greinacher, A. Koster, and A.M. Lincoff (2008) Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 133: 340s-380s.
 93. Warkentin, T.E. and J.G. Kelton (2001) Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med*. 135: 502-506.
 94. Warkentin, T.E. and J.G. Kelton (2001) Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 344: 1286-1292.
 95. Warkentin, T.E., M.N. Levine, J. Hirsh, P. Horsewood, R.S. Roberts, M. Gent, and J.G. Kelton (1995) Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 332: 1330-1335.

96. Weismann, R.E. and R.W. Tobin (1958) Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *AMA Arch Surg.* 76: 219-225; discussion 225-217.
97. WHO (2000) Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation., World Health Organization: Schweiz, Genf: 253 S.
98. Willenborg, K. (2015) Heparin-induced thrombocytopenia. In: A. Rose (Hrsg) *Anticoagulation management : a guidebook for pharmacists.* Springer, Heidelberg; New York, S. 201-225

6 Danksagung

Mein Dank gilt Frau Dr. med. R. Shayesteh–Kheslat für die freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei der wissenschaftlichen und praktischen Arbeit während der Erstellung der Dissertation.

Ich danke Herrn Prof. Dr. M. Glanemann für seine Bemühungen, für immer zeitnahe Antworten, für Korrekturlesen und vor allem für die Möglichkeit, die Dissertation in seiner Klinik durchführen zu können.

Ganz herzlichen Dank an meine Freunde, besonders hierbei an Thomas, und an meine Familie, die alle ihren Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein von Herzen kommendes Dankeschön an meine Eltern, die mich während meiner Schul- und Studienzeit immer liebevoll und großzügig in jeder Form unterstützten, mir ihr Vertrauen entgegengebracht und mit viel Geduld das Ende dieser Arbeit erwartet haben.

Sie waren und sind mir stets wichtige Ratgeber und unersetzbare Begleiter.

Und natürlich vielen Dank an meine Töchter und an meinen lieben Mann Cornelius, der mit seiner Unterstützung und Rücksichtnahme, seinen Ermutigungen und seiner großen Zuversicht das Gelingen dieser Arbeit erst ermöglicht hat.